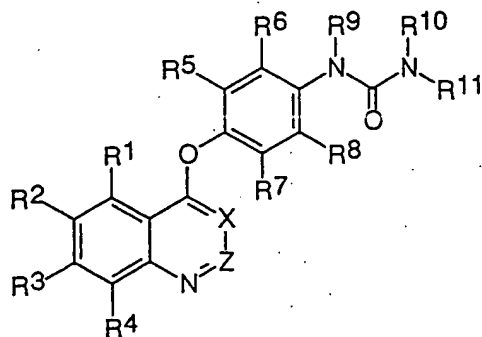




<p>(51) 国際特許分類 C07D 215/22, 239/96, 401/12, 403/12, A61P 35/00, A61K 31/47, 31/4725, 31/496, 31/517, 31/5355</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/43366</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月27日(27.07.00)</p>												
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00255</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月20日(20.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <table border="0"> <tr> <td>特願平11/14858</td> <td>1999年1月22日(22.01.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/26691</td> <td>1999年2月3日(03.02.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/142493</td> <td>1999年5月21日(21.05.99)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平11/253624</td> <td>1999年9月7日(07.09.99)</td> <td>JP</td> </tr> </table> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 麒麟麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 久保和生(KUBO, Kazuo)[JP/JP] 〒370-0852 群馬県高崎市中居町4-17-9 麒麟中居寮207号室 Gumma, (JP) 藤原康成(FUJIWARA, Yasunari)[JP/JP] 〒370-1202 群馬県高崎市宮原町12-210 Gumma, (JP) 磯江敏幸(ISOE, Toshiyuki)[JP/JP] 〒370-1206 群馬県高崎市台新田町330-28 Gumma, (JP)</p>		特願平11/14858	1999年1月22日(22.01.99)	JP	特願平11/26691	1999年2月3日(03.02.99)	JP	特願平11/142493	1999年5月21日(21.05.99)	JP	特願平11/253624	1999年9月7日(07.09.99)	JP	<p>(74) 代理人 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> <div data-bbox="1079 892 1339 1050" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>FP04-0096 -00WO-KX 04.7.13</p> </div>
特願平11/14858	1999年1月22日(22.01.99)	JP												
特願平11/26691	1999年2月3日(03.02.99)	JP												
特願平11/142493	1999年5月21日(21.05.99)	JP												
特願平11/253624	1999年9月7日(07.09.99)	JP												
<p>(54)Title: QUINOLINE DERIVATIVES AND QUINAZOLINE DERIVATIVES</p> <p>(54)発明の名称 キノリン誘導体およびキナリゾン誘導体</p> <div data-bbox="503 1260 1006 1596" style="text-align: center;"> </div> <p>(I)</p>		<div data-bbox="1079 1060 1331 1144" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>SEARCH REPORT</p> </div>												
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds having an antitumor activity and causing no morphological change in cells. Compounds of general formula (I), pharmaceutically acceptable salts of them and solvates thereof, and medicinal compositions containing the same. In formula (I), X and Z represent each CH or N; R¹⁻³ represent each H, optionally substituted alkoxy, etc.; R⁴ represents H; R⁵⁻⁸ represent each H, halogeno, alkyl, alkoxy, alkylthio, nitro or amino, provided that all of R⁵⁻⁸ do not represent H simultaneously; R⁹ and R¹⁰ represent each H, alkyl or alkylcarbonyl; and R¹¹ represents alkyl, alkenyl, alkynyl or aralkyl.</p>														

(57)要約

本発明は抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態変化を生じさせない化合物の提供をその目的とする。式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩および溶媒和物並びにこの化合物を含む医薬組成物が開示される。



(I)

(XおよびZはCHまたはNを表し、R¹はH、置換アルコキシ、非置換アルコキシ等を表し、R²はHを表し、R³はH、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ニトロまたはアミノを表すが、R³が総てHを表すことはなく、R⁴およびR⁵はH、アルキル、アルキルカルボニルを表し、R⁶はアルキル、アルケニル、アルキニルまたはアラルキルを表す)

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明 細 書

キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体

発明の背景

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、更に詳細には、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫等の疾患の治療に有効なキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

WO 97/17329号公報には、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体が記載されている。しかし、WO 97/17329号公報には、本発明による化合物はもちろんのこと、細胞形態変化への影響は開示されていない。

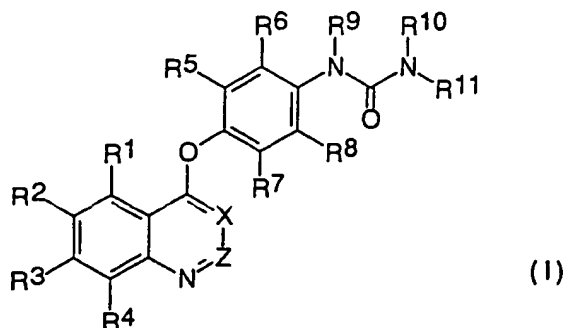
発明の概要

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体の一群が、抗腫瘍効果を有するのみならず、細胞形態への影響が小さいことを見い出した。細胞形態の巨大化作用は組織障害誘発作用とも捉えられる。

本発明は、抗腫瘍活性を有しかつ細胞形態への影響が小さい化合物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、下記式（I）の化合物、またはそれらの薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。

- 2 -



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、このC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₄アルキル基（このC₁₋₄アルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R¹²R¹³N-C(=O)-O-（R¹²およびR¹³は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R¹⁴-(S)_m-（R¹⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す）により置換されていてもよく、

R⁴は、水素原子を表し、

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸総てが水素原子を表すことはなく、

R⁹およびR¹⁰は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルキルカルボニル基を表し、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基（アミ

- 3 -

ノ基はC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R¹¹は、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₃₋₆アルキニル基（C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基およびC₃₋₆アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよい）、またはR¹¹—(CH₂)_n—(nは0～4の整数を表し、R¹¹は飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表わし、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい)を表す)

本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫、固形癌等の治療に有用である。

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「C₁₋₆アルキル」および「C₁₋₆アルコキシ」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキル基およびアルコキシ基を意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「C₂₋₆アルケニル」および「C₃₋₆アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖の炭素数2～6、好ましくは2～4、のアルケニル基およびアルキニル基を意味する。

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

C₂₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

- 4 -

C₁₋₆アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環は、好ましくは、5～7員、更に好ましくは、5または6員、の飽和または不飽和の炭素環または複素環であることができる。

飽和または不飽和の3～7員炭素環式基の例としては、フェニル基、シクロヘプチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基が挙げられる。

飽和または不飽和の3～7員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一個以上含む。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の3～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基が挙げられる。

R¹およびR²が表すことがある飽和または不飽和の複素環式基は他の飽和または不飽和の複素環と縮合して二環を形成していてもよく、この様な縮合環式基としては、ナフチル基、インダニル基、キノリル基、キナゾリニル基が挙げられる。

R¹は、好ましくは、水素原子を表す。

R²およびR³は、好ましくは、置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を表す。

R¹、R²およびR³が表すことができるC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆アルケニル基およびC₁₋₆アルキニル基は、基R⁴-(S)m-により置換されていてもよい。

R⁴が表すことができる炭素環式基および複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を表す。炭素環式基は、より好ましくは、フェニル基を表す。複素環式基は、より好ましくは、1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基（好ましくは、ピリジル）を表す。6員複素環式基を構成する異種原子は、

- 5 -

より具体的には、1個の窒素原子および1個の酸素原子であるか、あるいは1または2個の窒素原子であることができる。

m が0のとき $-(S)m-$ は結合を表す。

R^1 、 R^2 および R^3 が表すことができる置換された C_{1-6} アルコキシ基は、好ましくは、基 $R''-(CH_2)_p-O-(R''')$ は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル基（この C_{1-6} アルキル基は水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基 $R''R''N-C(=O)-O-(R''')$ および R'' は式（I）で定義された内容と同義である）、または基 $R''-(S)m-(R''')$ （ R'' は式（I）で定義された内容と同義である）を表し、 p は1～6、好ましくは1～4、より好ましくは1または2、特に1、の整数を表す）を表す。

式（I）の化合物の好ましい群としては、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が非置換 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表す化合物、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 が置換された C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは基 $R''-(CH_2)_p-O-$ ）を表し、 R^3 が非置換 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表す化合物、

R^1 が水素原子を表し、 R^2 が非置換 C_{1-6} アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表し、 R^3 が置換された C_{1-6} アルコキシ基（好ましくは基 $R''-(CH_2)_p-O-$ ）を表す化合物、

が挙げられる。

式（I）の化合物の好ましい群としては、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つがハロゲン原子（好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つが C_{1-6} アルキル基を表す化合物、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 のうち2つがメチル基を表し、残りの2つが水素原子を表す化合物、

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 の少なくとも1つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルコキ

- 6 -

シ基、または C_{1-4} アルキルチオ基を表す化合物、

R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子を表し、 R^4 がハロゲン原子（更に好ましくは塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R^1 および R^2 が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表し、 R^3 および R^4 が水素原子を表す化合物、

R^1 および R^2 が水素原子を表し、 R^3 および R^4 が C_{1-4} アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表す化合物、

R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子を表し、 R^4 が C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す化合物、
が挙げられる。

R^1 および R^2 において、置換基としての飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、飽和または不飽和の5または6員炭素環式基または複素環式基を表す。

R^1 および R^2 は、好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシメチル基、ホルミル基、アセチル基、ベンジル基、またはフェネチル基を表す。

式(I)の化合物の好ましい群としては、

R^1 、 R^2 および R^3 が水素原子を表す化合物、および

R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す化合物
が挙げられる。

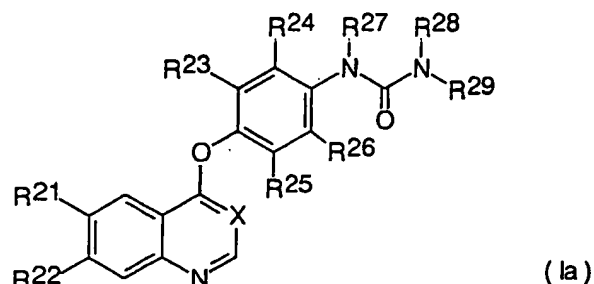
R^4 が表すことができる基 $R^4-(CH_2)_n-$ において、 n は好ましくは0～2の整数、更に好ましくは、0または1を表す。 R^4 の好ましい例としては、置換されていてもよい飽和または不飽和の6員炭素環式基（更に好ましくは、フェニル基）および置換されていてもよい飽和または不飽和の6員複素環式基（更に好ましくは、ピリジル基）が挙げられる。6員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1個の窒素原子からなるか、あるいは1個の窒素原子と1個の酸素原子とからなることができる。

式(I)の化合物の好ましい群としては、 X がNまたはCHを表し、 Z がCH

- 7 -

を表す化合物が挙げられる。

式 (I) の化合物の好ましい群としては、更に、式 (I a) の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R²¹およびR²²は、同一または異なっていてもよく、非置換C₁₋₆アルコキシ基または基R²¹-(CH₂)_p-O-(R²²)は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基は水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R²¹R²²N-C(=O)-O-(R²¹およびR²²)は、同一または異なっていてもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R²¹-(S)_m-(R²²)は、C₁₋₆アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す)を表し、pは1～6の整数を表す)を表し、

R²³、R²⁴、R²⁵およびR²⁶は、同一または異なっていてもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、R²³、R²⁴、R²⁵およびR²⁶総てが水素原子を表すことはなく、

R²⁷およびR²⁸は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₁₋₆アルキルカルボニル基を表し、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基（アミ

- 8 -

ノ基はC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R²⁹は、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）またはR²⁹-(CH₂)_q-（qは0～4の整数を表し、R²⁹は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す)

R²⁹およびR²⁹は、いずれも非置換C₁₋₄アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表すことができる。

R²⁹およびR²⁹は、いずれか一方が非置換C₁₋₄アルコキシ基（好ましくはメトキシ基）を表し、他方が基R²⁹-(CH₂)_p-O-を表すことができる。

基R²⁹-(CH₂)_p-O-において、pは好ましくは1～4、より好ましくは1または2、特に好ましくは1、を表す。

式(I a)の化合物の好ましい群としては、

R²⁹、R²⁹、R²⁹およびR²⁹の少なくとも1つがハロゲン原子（好ましくは、塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R²⁹、R²⁹、R²⁹およびR²⁹の少なくとも1つがC₁₋₄アルキル基を表す化合物、

R²⁹、R²⁹、R²⁹およびR²⁹のうち2つがメチル基を表し、残りの2つが水素原子を表す化合物、

R²⁹、R²⁹、R²⁹およびR²⁹の少なくとも1つがニトロ基、アミノ基、C₁₋₄アルコキシ基、またはC₁₋₄アルキルチオ基を表す化合物、

R²⁹、R²⁹およびR²⁹が水素原子を表し、R²⁹がハロゲン原子（更に好ましくは塩素原子またはフッ素原子）を表す化合物、

R²⁹およびR²⁹がC₁₋₄アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表し、R²⁹およびR²⁹が水素原子を表す化合物、

- 9 -

R¹およびR²が水素原子を表し、R³およびR⁴がC₁₋₄アルキル基（更に好ましくはメチル基）を表す化合物、

R¹、R²およびR³が水素原子を表し、R⁴がC₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す化合物、
が挙げられる。

式（I a）の化合物の好ましい群としては、R¹およびR²が水素原子を表す化合物が挙げられる。

式（I a）の化合物の好ましい群としては、また、R³およびR⁴のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す化合物が挙げられる。

R³が表すことができるR³-(CH₂)_q-において、qは好ましくは0～2の整数、更に好ましくは、0または1を表す。R³の好ましい例としては、置換されていてもよいフェニル基および置換されていてもよい飽和または不飽和の6員複素環式基（更に好ましくは、ピリジル基）が挙げられる。6員複素環式基を構成する異種原子は、より具体的には、1個の窒素原子からなるか、あるいは1個の窒素原子と1個の酸素原子とからなることができる。R³が表すことがある飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基は、好ましくは、他の飽和または不飽和の6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい。

式（I a）の化合物の好ましい群としては、

XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷およびR⁸が水素原子を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基、C₁₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基およびC₁₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または-(CH₂)_q-R¹⁰（qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル

- 10 -

基を表す)を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷およびR⁸のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または-(CH₂)_q-R¹⁰（qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷が水素原子を表し、

R⁸が水素原子以外の基を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または-(CH₂)_q-R¹⁰（qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²のいずれか一方が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、他方が基R³-(CH₂)_p-O-を表し、好ましくは、R³が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

- 11 -

R'' が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R'' 、 R'' および R'' が水素原子を表し、

R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R'' および R'' が水素原子を表し、

R'' が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基、 C_{3-4} アルキニル基（ C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基および C_{3-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_q-R''$ （ q は0または1の整数を表し、 R'' はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す化合物、

X がCHまたはNを表し、

R'' および R'' のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、好ましくは、 R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R'' が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R'' 、 R'' および R'' が水素原子を表し、

R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R'' および R'' のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R'' が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基、 C_{3-4} アルキニル基（ C_{1-4} アルキル基、 C_{3-4} アルケニル基および C_{3-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_q-R''$ （ q は0または1の整数を表し、 R'' はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す化合物、

X がCHまたはNを表し、

R'' および R'' のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、好ましくは、 R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R'' が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、

- 12 -

R¹、R²およびR³が水素原子を表し、

R¹がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R²が水素原子を表し、

R³が水素原子以外の基を表し、

R³が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_q-R^4$ （qは0または1の整数を表し、R⁴はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す化合物、

XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²のいずれか一方が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、他方が基R⁵— $-(CH_2)_p-O-$ を表し、好ましくは、R¹が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、R²が基R⁵— $-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R³およびR⁴が水素原子を表し、

R³およびR⁴がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁵およびR⁶が水素原子を表し、

R⁶が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_q-R^7$ （qは0または1の整数を表し、R⁷はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す化合物

が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例1～186に記載の化合物が挙げられる。

本発明による化合物の好ましい例としては、また、下記の化合物が挙げられる。

- 13 -

N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメチル-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' -イソブチルウレア、

N- (4- {[7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ} -2-クロロフェニル) -N' -プロピルウレア、

N- (4- {[6- (ベンジルオキシ) -7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ} -2-クロロフェニル) -N' -プロピルウレア、

N- (2-クロロ-4- {[7-メトキシ-6- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キナゾリニル]オキシ} フェニル) -N' -プロピルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (1H-1-イミダゾリル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -エチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -エチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[3- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -エチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (4-メチルピペラジノ) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -エチルウレア、

N- (2-クロロ-4- {[6-メトキシ-7- (2-モルホリノエトキシ) -4-キナゾリニル]オキシ} フェニル) -N' -エチルウレア、

N- (2-クロロ-4- {[6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キナゾリニル]オキシ} フェニル) -N' -エチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -エチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (1H-1-イミダゾリル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -プロピルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N' -プロピルウレア、

- 14 -

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(1H-1-イミダゾリル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロポキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、

N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-ブチルウレア、

N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-ブチルウレア、

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ)フェニル]-N'-ブチルウレア、および

N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-4-キノリル} オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア。

本発明による化合物の特に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる：

13. N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

51. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)

- 15 -

－4－キノリル] オキシ) フェニル) －N'－ (2, 4－ジフルオロフェニル) ウレア、

62. N－{2－クロロ－4－[(6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル) オキシ] フェニル}－N'－プロピルウレア、

76. N－{2－クロロ－4－[(6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル) オキシ]フェニル}－N'－エチルウレア、

117. N－{2－クロロ－4－[(6, 7－ジメトキシ－4－キナゾリニル) オキシ] フェニル}－N'－メチルウレア、

119. N－(2－クロロ－4－{[6－メトキシ－7－(3－モルホリノプロポキシ)－4－キナゾリニル] オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

135. N－(2－クロロ－4－{[6－メトキシ－7－(3－ピペリジノプロポキシ)－4－キナゾリニル]オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

142. N－(2－クロロ－4－{[6－メトキシ－7－(3－ピリジルメトキシ)－4－キノリル]オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

143. N－(2－クロロ－4－{[6－メトキシ－7－(4－ピリジルメトキシ)－4－キノリル]オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

144. N－(2－クロロ－4－{[6－メトキシ－7－(2－モルホリノエトキシ)－4－キノリル]オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

145. N－[2－クロロ－4－(6－メトキシ－7－{[2－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) エトキシ]－4－キノリル} オキシ)フェニル]－N'－プロピルウレア、

146. N－[2－クロロ－4－(7－{[2－(1H－1－イミダゾリル) エトキシ]－6－メトキシ－4－キノリル} オキシ)フェニル]－N'－プロピルウレア、

148. N－[2－クロロ－4－(6－メトキシ－7－{[2－(4－メチルピペラジノ) エトキシ]－4－キノリル} オキシ) フェニル]－N'－プロピルウレア、

149. N－(2－クロロ－4－{[7－(2－ヒドロキシエトキシ)－6－メトキシ－4－キノリル]オキシ) フェニル)－N'－プロピルウレア、

- 16 -

151. N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、

152. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

153. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]-4-キノリル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

157. N-{2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

159. N-{2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-([5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ペンチル]オキシ)-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

160. N-[2-クロロ-4-(7-{4-(1H-1-イミダゾリル)ブトキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

162. N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

163. N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

164. N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

165. N-{2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア、

- 17 -

168. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

169. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

170. N-{2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-{[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリル}オキシ)フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

184. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-メチルウレア

185. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-エチルウレア、および

186. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア。

本発明による化合物の非常に好ましい例としては、下記の化合物が挙げられる

：

62. N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

142. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア、および

169. N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア。

本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としてはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩

- 18 -

などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸、リンゴ酸、乳酸、アスコルビン酸のような有機酸塩、およびグリシン塩、フェニルアラニン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

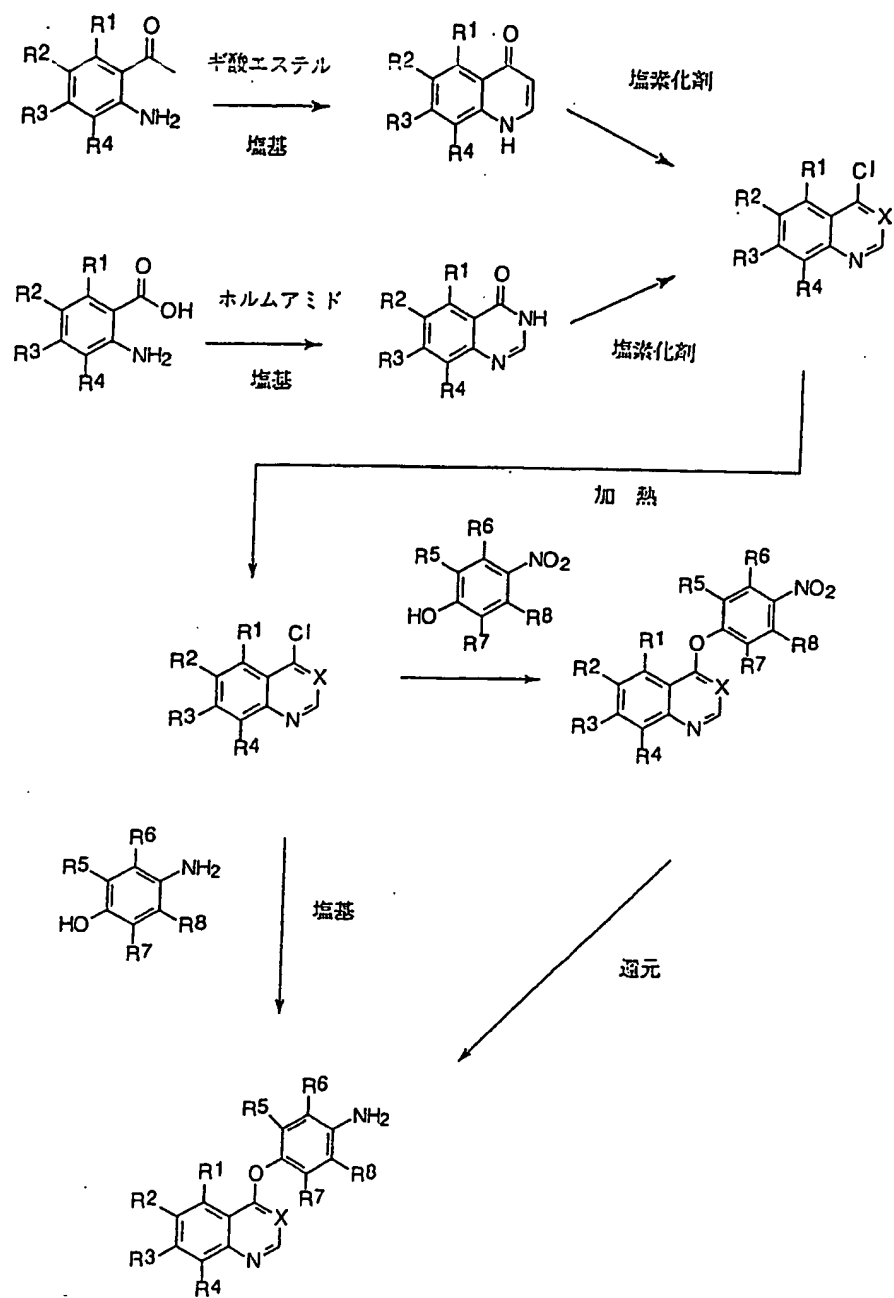
本発明による化合物は、また、溶媒和物（例えば、水和物）とすることができる。

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム 1 およびスキーム 2 にしたがって製造できる。

- 19 -

スキーム 1



- 20 -

本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって製造できる。例えば、4-クロロキノリン誘導体は、Org. Synth. Col. Vol. 3, 272 (1955)、Acta Chim. Hung., 112, 241 (1983)またはWO98/47873に記載されるような慣用手段によって合成することができる。また、4-クロロキナゾリン誘導体は、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946)に記載されるような慣用手段によって合成することができる。

あるいは、4-クロロキナゾリン誘導体は、まず、(1)安息香酸エステルをホルムアミドと反応させてキナゾロン誘導体を得(製造例34参照)、次いで(2)トルエンまたはスルホランを溶媒として使用してオキシ塩化リンの存在下4-キナゾロン誘導体を加熱する(製造例35および36参照)ことにより製造できる。キナゾロン誘導体は安息香酸エステル、ナトリウムメトキシド、ホルムアミド、およびDMFやメタノールのような溶媒の存在下で合成するのが一般的である。

(1)においては安息香酸エステルとホルムアルデヒドのみの存在下で反応が進行するため、使用原料が少ない点で有利である。4-キナゾロン誘導体のハロゲン化反応はキナゾロン誘導体とオキシ塩化リンとを加熱することにより実施するのが一般的である。この場合、キナゾリン誘導体の反応性がよいために溶媒の影響でキナゾリン誘導体が原料に戻ってしまい、反応が完結しないことが多かった。

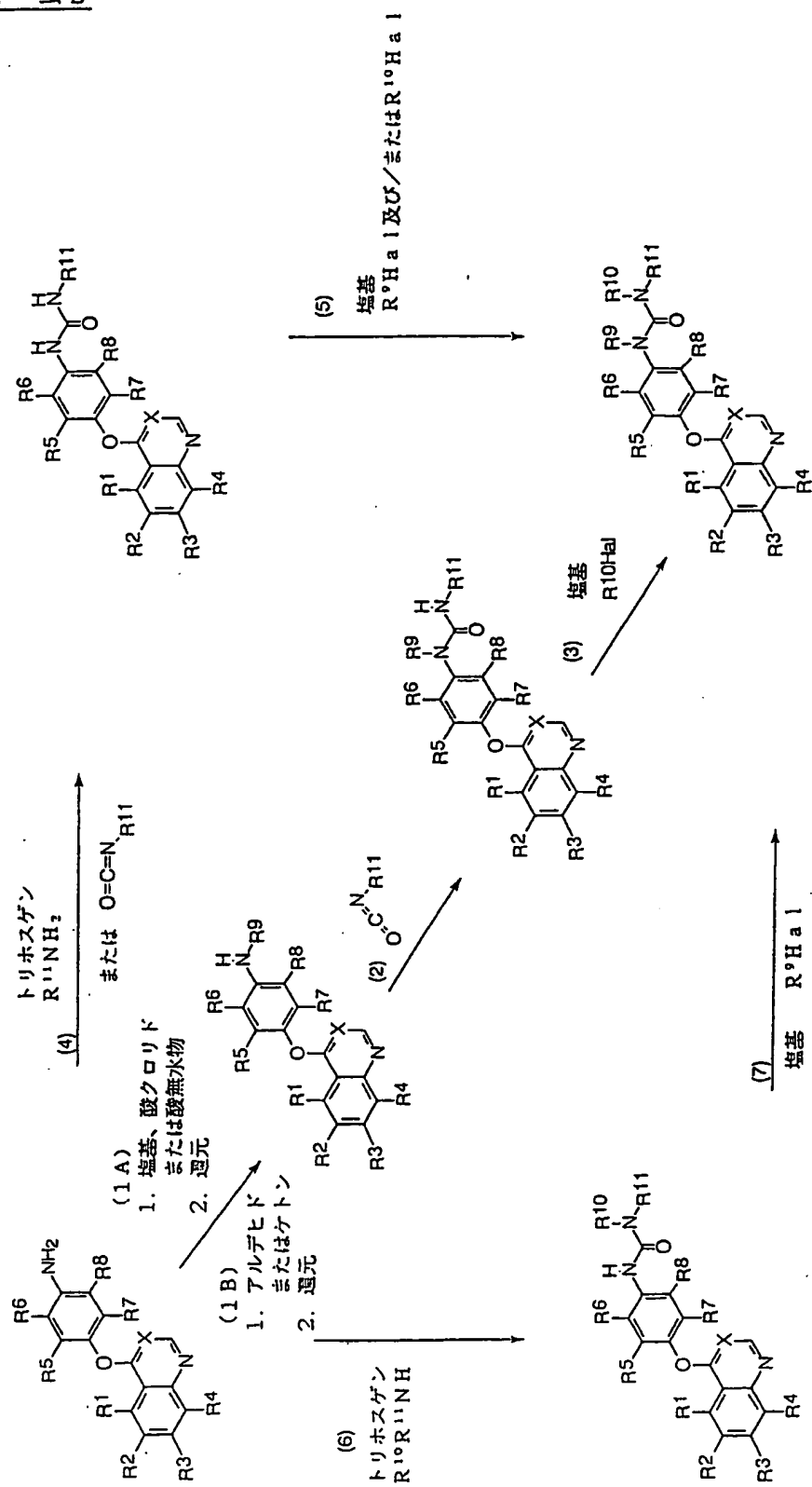
(2)においてはトルエンまたはスルホランの存在下で反応が完結するため、収量増加の点から有利である。

次に適当な溶媒中または無溶媒中において、ニトロフェノールに対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド)中、触媒(例えば水酸化パラジウム-炭素、パラジウム-炭素)の存在下、水素雰囲気下において攪拌すると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。あるいはまた、アミノフェノールに対し塩基(例えば水素化ナトリウム)の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。

- 21 -

あるいは、4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体は、アミノフェノールを水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、有機溶媒に溶解した4-クロロキノゾリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体と相間移動触媒存在下、または触媒なしで2層系反応させることによって製造できる（製造例37および38参照）。この反応では未反応のフェノール等および4-クロロキノゾリンの分解物は水層に残り、生成した目的物は有機層にあり、得られた有機層は目的物しか存在しないため後処理が簡便である点で有利である。また、副生成物であるN-アルキルアミノフェノキシーキノゾリンを抑制することが出来る点でも有利である。

スキーム 2



- 23 -

得られた 4- (アミノフェノキシ) キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を塩基の存在下、酸クロリドあるいは酸無水物と反応させ、次いで、水素化リチウムアルミニウム等により還元することにより、R'に置換基を導入することができる (工程 1 A)。

あるいは、得られた 4- (アミノフェノキシ) キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体をアルデヒドあるいはケトンと反応させ、イミン形成後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム等により還元することにより、R'に置換基を導入することもできる (工程 1 B)。

R'に置換基が導入された誘導体を、公知の方法にしたがってイソシアナート誘導体 ($O=C=N-R''$) と作用させ (工程 2)、塩基 (例えば、水素化ナトリウム) の存在下適当なアルキル化剤 ($R'^0H a 1$) を作用させる (工程 3) ことにより式 (I) の化合物を製造できる。

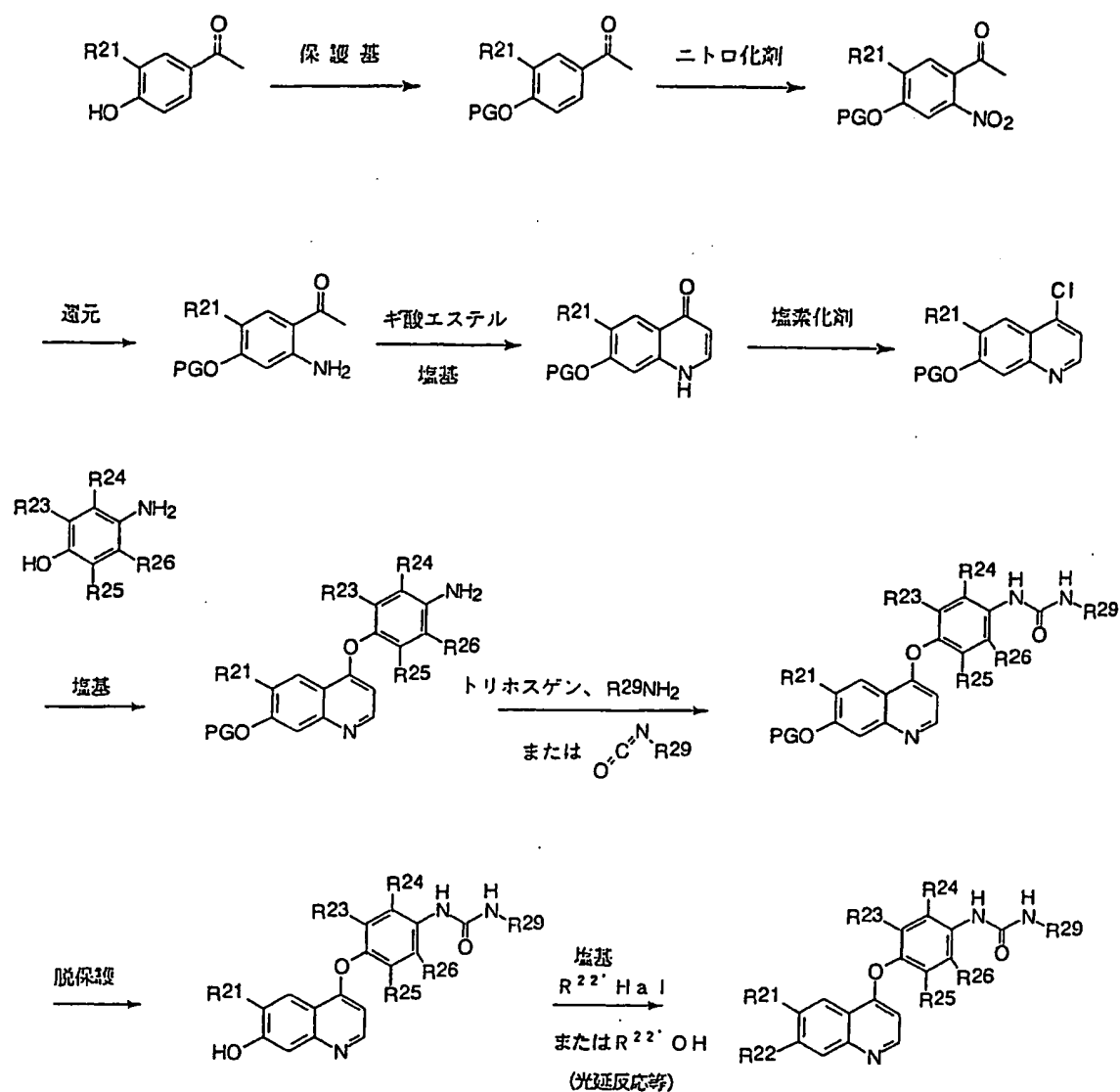
R'およびR''は、また、R'および/またはR''が水素原子であるウレア誘導体に塩基 (例えば、水素化ナトリウム) 存在下、適当なアルキル化剤 ($R'H a 1$ 、 $R''H a 1$) を作用させることによっても導入できる (工程 5 および 7)。

R'および/またはR''が水素原子であるウレア誘導体は、スキーム 1 において得られた 4- (アミノフェノキシ) キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に、公知の方法に従ってイソシアナート誘導体を作用させるか、あるいは塩基 (例えば、トリエチルアミン) の存在下トリホスゲン添加後に適当なアルキルアミン ($R''NH_2$ 、 $R''R''NH$) を反応させることにより製造できる (工程 4 および 6)。

キノリン環の 7 位に特定の置換基を有する誘導体は、例えば、スキーム 3 に従って製造できる。

- 24 -

スキーム 3



- 25 -

市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体に対し適当な置換基（例えば、ベンジル基）を作用させ、水酸基を保護した後、ニトロ化剤（例えば硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。

次に、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させてキノロン環を形成させ、次いで塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）を作用させることにより4-クロロキノリン誘導体を製造できる。

アミノフェノールに対し塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、得られた4-クロロキノリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体を得ることができる。

得られた誘導体に公知の方法に従いイソシアナート誘導体（ $O=C=N-R''$ ）を作用させるか、あるいはトリホスゲン処理後に芳香族アミンまたはアルキルアミン（ $R''NH_2$ ）を作用させることによりウレア部分を合成できる。

次いで、キノリン環上の7位の水酸基の保護基（PG）を除去し、塩基の存在下ハロゲン化アルキル（ $R'''Hal$ 、 R''' は R'' がアルコキシ基であるときのアルキル部分を表す）を作用させることにより、あるいはアルコール誘導体（ $R'''OH$ ）を公知の方法（例えば、光延反応）により作用させることにより、キノリン環の7位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

置換反応に用いるハロゲン化アルキルは市販されているか、あるいはJ.Am.Chem.Soc.,1945,67,736等に記載の方法に従って製造できる。

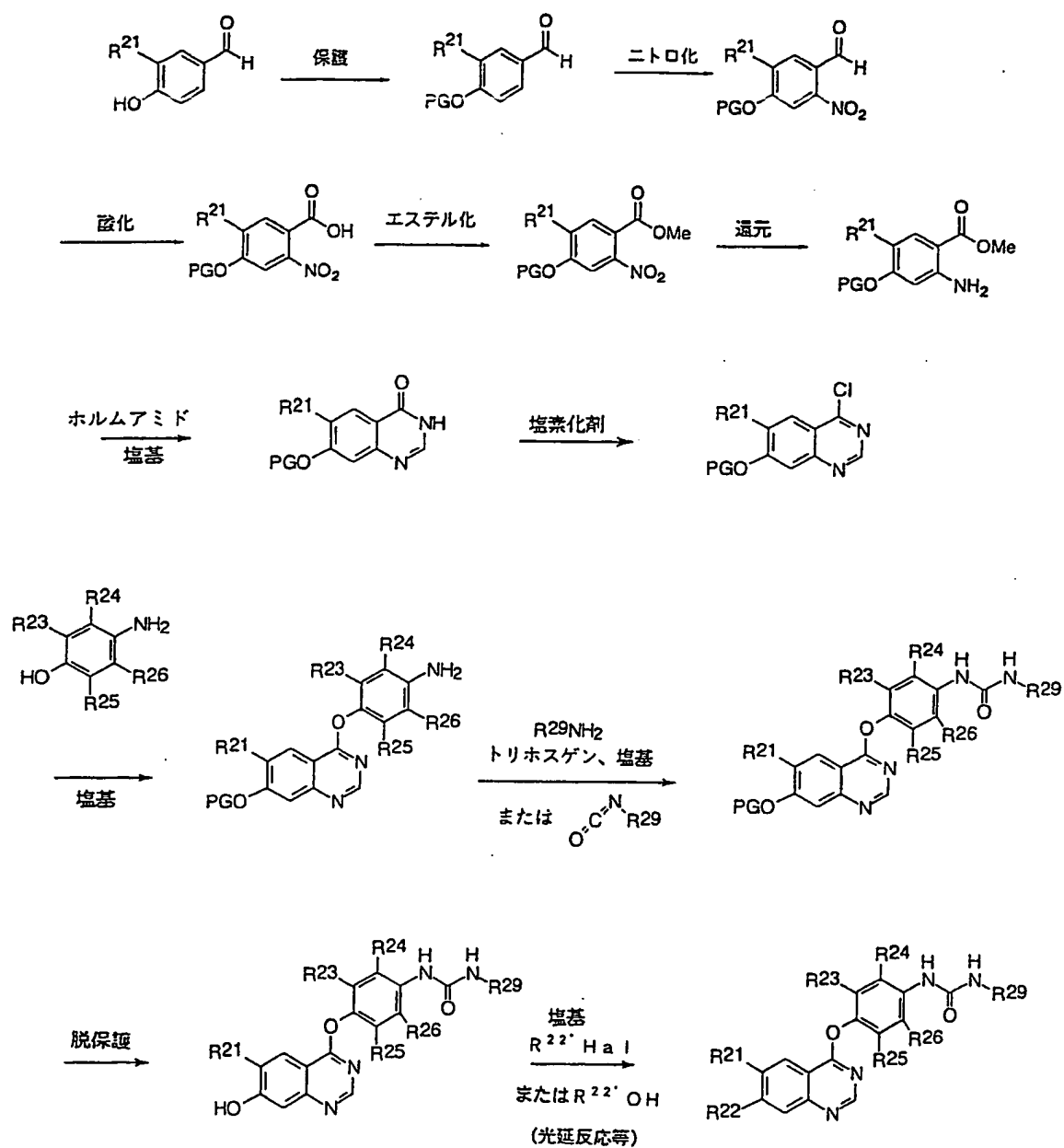
置換反応に用いるアルコール誘導体は市販されているか、あるいはJ.Antibiot.(1993),46(1),177、Ann.Pharm.Fr.1977,35,503等に記載の方法に従って製造できる。

キノリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用い、スキーム3に従って製造できる。

キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体は、スキーム4に従って製造できる。

- 26 -

スキーム 4



- 27 -

2-アミノ-安息香酸エステル誘導体は、J.Med.Chem.1977,20,146等に記載の方法に従って合成した2-ニトロ-安息香酸誘導体を塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下、例えばジメチル硫酸によりエステル化した後、ニトロ基を例えば鉄／酢酸により還元することにより製造できる。

次に得られた化合物を塩基の存在下ホルムアミドと作用させることにより4-キナゾリン環を形成させ、次いで塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）を作用させることにより4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。

アミノフェノール誘導体に対し塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、得られた4-クロロキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体を得ることができる。

公知の方法に従い得られた誘導体にイソシアナート誘導体（ $O=C=N-R''$ ）を作用させるか、あるいはトリホスゲン処理後に芳香族アミンまたはアルキルアミン（ $R''NH_2$ ）を作用させることによりウレア部分を合成できる。

次いで、キナゾリン環上の7位の水酸基の保護基（PG）を除去し、塩基の存在下ハロゲン化アルキル（ $R'''Hal$ 、 R''' は R'' がアルコキシ基であるときのアルキル部分を表す）を作用させることにより、あるいはアルコール誘導体（ $R'''OH$ ）を公知の方法（例えば、光延反応）により作用させることにより、キナゾリン環の7位にアルコキシ基を有する本願の化合物を製造できる。

置換反応に用いるハロゲン化アルキルおよびアルコール誘導体は市販されているか、あるいはスキーム3の説明に記載の文献に従って製造できる。

キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体は、出発物質として3-ヒドロキシベンズアルデヒド誘導体を用い、スキーム4に従って製造できる。

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は、インビボにおいて腫瘍増殖抑制作用を有する（薬理試験例4参照）。

本発明による化合物は、また、インビトロにおいて血管内皮細胞をVEGF（vascular endothelial growth factor）で刺激したときに起こるMAPK（mitogen-activated protein kinase）の活性化を阻害する（薬理試験例1および2参照）。血管内皮細胞をVEGFで刺激すると受容体下流のシグナル伝達系によりMAPKが活

- 28 -

性化され、リン酸化されたMAPKの上昇が認められる (Abedi, H. and Zachary, I., J. Biol. Chem., 272, 15442-15451(1997))。MAPKの活性化は血管新生における血管内皮細胞の増殖に重要な役割を担うことが知られている (Merenmies, J. et al., Cell Growth & Differ., 83-10(1997); Ferrara, N. and Davis-Smyth, T., Endocr. Rev., 18, 4-25(1997))。従って本発明による化合物は血管新生抑制作用を有する。

病態部位における血管新生は、主として、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移と深く結びついている (Forkman, J. Nature Med. 1: 27-31(1995); Bicknell, R., Harris, A. L. Curr. Opin. Oncol. 8: 60-65(1996))。従って、本発明による化合物は、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

本発明による化合物は、細胞形態へ与える影響が小さい (薬理試験例3参照)。従って、本発明による化合物は、生体に投与した場合、安全性に非常に優れている。

本発明によれば、本発明による化合物を含む医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、カポジ肉腫のような疾患、並びに固形癌の転移の治療に用いることができる。

本発明によれば、また、本発明による化合物を、薬学上許容される担体と共にほ乳類に投与することを含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療法が提供される。

本発明による化合物は、経口および非経口 (例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与) のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。従って、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、坐剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

- 29 -

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、例えば0.1～100mg/kg、好ましくは1～50mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬と組み合わせて投与することができる。投与は、同時に、あるいは経時的にすることができる。例えば、対象疾患が悪性腫瘍の場合、本発明による化合物を標的となる血管の血管内皮細胞に作用させることにより腫瘍を退縮させ、次いで、抗ガン剤を投与することにより腫瘍を効果的に消滅させることができる。抗ガン剤の種類や投与間隔等はガンの種類や患者の状態等に依存して決定できる。悪性腫瘍以外の疾患も同様に治療できる。

本発明によれば、更にまた、本発明による化合物を標的血管の血管内皮細胞と接触させることを含んでなる、標的血管の血管新生を阻害する方法が提供される。標的血管としては、疾患の原因となる組織（例えば、腫瘍組織、網膜症組織、関節リウマチ組織）への栄養補給に関与する血管が挙げられる。本発明による化合

- 30 -

物と血管内皮細胞との接触は、例えば、全身投与（静脈内投与、経口投与等）、局所投与（経皮投与、関節内投与等）、キャリアーを用いる薬物ターゲティング（リポソーム、リピッドマイクロスフェア、高分子化医薬等）により実施できる。

実施例

以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

製造例 1：2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン

ジメチルスルホキシド（10 ml）に水素化ナトリウム（60 w%、0.72 g）を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩（1.61 g）を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（1.00 g）を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を0.89 g、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

製造例 2：4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド（10 ml）に水素化ナトリウム（60 w%、0.72 g）を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2,3-ジメチルフェノール塩酸塩（1.55 g）を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（1.00 g）を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して

- 31 -

得られた残さにメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を 0.94 g、収率 65% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.07 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

製造例 3: 4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.36 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール (1.23 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

製造例 4: 3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン

ジメチルスルホキシド (10 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.36 g) を加え、50℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-2, 6-ジクロロフェノール (1.59 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (1.00 g) を加え100℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 0.35 g、収率 22% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.84 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.

- 32 -

7.4 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H)

製造例5: 4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロアニリン

ジメチルスルホキシド (15 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 0.54 g) を加え、70℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-ニトロフェノール (2.07 g) を加え室温で10分攪拌した。次に4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン (1.50 g) を加え100℃で4時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (1/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を0.53 g、収率23%で得た。

製造例6: 1-[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル]-1-エタノン

1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)-1-エタノン (20 g)、炭酸カリウム (18.3 g)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (4.45 g)、ベンジルブロミド (17.3 ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (300 ml) に溶解し100℃で1時間反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ、発煙硝酸 (12.47 ml) を酢酸 (120 ml) に溶解し、室温で2時間反応した。0℃にて水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にした後、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エタノール (1160 ml)、水 (120 ml) に熱をかけて溶解し、塩化アンモニウム (19.2 g)、亜鉛 (101.7 g) を加え、加熱還流を3時間した。セライト濾過し、クロロホルム/メタノール (3/1) で洗浄し、減圧下溶媒を留去し、得られた残さを水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/酢酸エチル (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより

- 33 -

精製し、表題の化合物を24.95g、収率77%（3ステップ）で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.51 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.15–7.62 (m, 7H)

製造例7: 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン

1-[2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシフェニル]-1-エタノン(24.95g)をテトラヒドロフラン(450ml)に溶解し、ナトリウムメトキシド(24.87g)を加え室温で1時間攪拌後、ギ酸エチルエステル(37.07ml)を加え室温で2時間攪拌後、水(150ml)を加え1晩攪拌した。0℃にて濃硫酸を加えpH4にし、水を加えクロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を17.16g、収率66%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 3.84 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.97 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.28–7.51 (m, 6H), 7.78 (d, J=7.3Hz, 1H), 11.50–11.75 (br, 1H)

製造例8: 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン

7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-1,4-ジヒドロ-4-キノリノン(17.16g)にオキシ塩化リン(14.19ml)を加え、加熱還流を1時間した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さをクロロホルムに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性にし、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(10/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.82g、収率21%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.30–7.55 (m, 8H), 8.56 (d, J=4.9Hz, 1H)

製造例9: 4-[[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキ

- 34 -

シ}-2, 5-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (25 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 1.17 g) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール (4.00 g) を加え室温で10分攪拌後、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (4.36 g) を加えた。22時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を3.04 g、収率52%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.05 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 401 (M⁺+1)

製造例10: N-(4-([7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)-2, 5-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

4-([7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)-2, 5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (200 μl) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を368 mg、収率88%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.29 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.76-6.93 (m, 3H), 6.70 (s, 3H), 7.30-7.54 (m, 7H), 7.60 (s, 1H), 8.04-8.12 (m, 1H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1H)

- 35 -

製造例 11 : N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2, 5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)

ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2, 5-ジメチルアニリン (300 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (0.24 ml) を加え、70℃にて1晩攪拌した。反応液を、クロロホルム/アセトン (75/25) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を365 mg、収率89%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 3H), 6.29 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.86-7.06 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

製造例 12 : 4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2-クロロアニリン

ジメチルスルホキシド (3.6 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 320 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (720 mg) を加え室温で10分攪拌後、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (600 mg) を加えた。105℃で22時間攪拌後反応液に水を加えクロロホルム抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を533 mg、収率66%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=2.4 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.29-7.42 (m, 3H),

- 36 -

7. 44 (s, 1H), 7. 49–7. 53 (m, 2H), 7. 55 (s, 1H),
8. 45 (d, J=5. 3 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 497 (M'+1)

製造例 13: N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2-クロロアニリン (260 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (198 mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液をクロロホルム/アセトン (10/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を337 mg、収率94%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4. 04 (s, 3H), 5. 32 (s, 2H), 6. 49 (d, J=5. 1 Hz, 1H), 6. 86–6. 96 (m, 3H), 7. 10–7. 17 (m, 2H), 7. 22–7. 28 (m, 1H), 7. 28–7. 41 (m, 3H), 7. 45–7. 53 (m, 4H), 7. 96–8. 04 (m, 1H), 8. 27 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 8. 49 (d, J=5. 4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 562, 564 (M'+1)

製造例 14: N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (215 mg) を、ジメチルホルムアミド (11 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (215 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。反応液に酢酸エチル (30 ml) を加え、セライト濾過した。溶媒を減圧下留去し、表題の化合物を174 mg、収率96%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3. 94 (s, 3H), 6. 47 (d, J=5. 1 Hz, 1H), 7. 01–7. 11 (m, 1H), 7. 18–7. 36 (m, 3H), 7. 44–7. 52 (m, 2H), 7. 95 (s, 1H),

- 37 -

7. 98–8. 13 (m, 1H), 8. 23 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6. 50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8. 81 (s, 1H), 9. 31 (s, 1H)
 質量分析値 (ESI-MS, m/z): 472 ($M^+ + 1$)

製造例 15: 4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン

ジメチルスルホキシド (6 ml) に水素化ナトリウム (60 wt %, 0. 32 g) を加え、室温で30分間攪拌した後、4-アミノ-2, 3-ジメチルフェノール (1. 10 g) を加え室温で10分間攪拌した。次に7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (1. 20 g) を加え110℃で6時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (6/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を0. 78 g、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1. 87 (s, 3H), 1. 96 (s, 3H), 3. 97 (s, 3H), 4. 78 (s, 2H), 5. 23 (s, 2H), 6. 12 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6. 54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6. 69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7. 27–7. 51 (m, 7H), 8. 31 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

製造例 16: N-(4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルフェニル)-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

4- {[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2, 3-ジメチルアニリン (260 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (121 mg) を加えて室温で一晩反応した。メタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、メタノール洗浄、濾取し、表題の化合物を219 mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1. 99 (s, 3H), 2. 17 (s, 3H), 3. 90 (s, 3H), 5. 24 (s, 2H), 6. 18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6. 95–6. 98 (m, 2H), 7. 25–7. 63 (m,

- 38 -

9 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 8.34-8.36 (m, 2 H), 8.79 (s, 1 H)

製造例 17: 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン

クロロベンゼン (3 ml) に 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (300 mg)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (785 mg) を溶解し、130℃で5時間攪拌した。反応液にクロロホルム、水酸化ナトリウム水溶液を加え1時間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を197 mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.83 (s, 3 H), 5.25 (s, 2 H), 6.91 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.29-7.50 (m, 9 H), 8.18-8.23 (m, 1 H), 8.56 (d, J=5.1 Hz, 1 H)

製造例 18: 4-(4-アミノ-3-フルオロフェニキシ)-6-メトキシ-7-キノリノール

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン (190 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率56%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.87 (s, 3 H), 5.11 (s, 2 H), 6.29 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 6.77-6.80 (m, 2 H), 6.93-6.99 (m, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 8.31 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 10.03 (s, 1 H)

製造例 19: N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{(2-フルオロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-メトキシ-7-キノリノール

- 39 -

ール (70 mg) をクロロホルム (1.5 ml)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (43 mg) を加えて室温で3時間反応した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 3.94 (s, 3H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.97-9.03 (m, 2H), 10.10 (s, 1H)

製造例 20 : 4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (100 mg)、チオアニソール (300 μl)、メタンスルホン酸 (25 μl) をトリフルオロメタンスルホン酸 (1 ml) に溶解し30分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水酸化ナトリウム水溶液を加え中性にし、ヘキサンを加え懸濁液とした。結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を53 mg、収率75%で得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 3.98 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J=4.9 Hz, 1H), 10.37 (br, 1H)

製造例 21 : 4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン

4-クロロ-6-メトキシ-7-キノリノール (50 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (9 mg)、2-ブromoエチルメチルエーテル (40 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し70℃で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン/ジクロロメタン (6/2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47 mg、収率74%で得た。

- 40 -

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.49 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.32-4.35 (m, 2H), 7.35 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.57 (d, J=4.9 Hz, 1H)

製造例 22: 2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ アニリン

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (343 mg) を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ) キノリン (254 mg) を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (7/3) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.49 (s, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.43 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H), 7.15 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.1 Hz, 1H)

製造例 23: 2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリル) オキシ] アニリン

ジメチルスルホキシド (40 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 5.80 g) を加え、60℃で30分攪拌後室温にした。次に4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (13.05 g) を加え室温で10分攪拌後、J. Am. Chem. Soc., 68, 1299 (1946)、J. Am. Chem. Soc., 68, 1305 (1946) などに記載されるような慣用手段によって合成したクロロキナゾリン誘導体である、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (8.

- 41 -

14 g)を加えた。110℃で30分攪拌した後、反応液に水を加えクロロホルム抽出した。次いで、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さにメタノールを加え懸濁液とした。析出した結晶を吸引ろ取し、表題の化合物を9.13 g、収率76%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05–4.08 (m, 8H), 6.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=2.7 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 332 (M⁺+1)

製造例24: N-ベンジル-N-(2,4-ジフルオロフェニル)アミン

2,4-ジフルオロアニリン(2.37 ml)、ベンズアルデヒド(2.36 ml)を溶解したメタノール(46 ml)に硫酸マグネシウム(5.59 g)と少量の酢酸を加え、室温で45分間攪拌した。氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(2.64 g)を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水、酢酸エチルを加え攪拌し、セライトろ過した。有機層を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、ヘキサン/アセトン(30/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.04 g、収率60%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.34 (s, 2H), 6.56–6.82 (m, 3H), 7.25–7.38 (m, 5H)

製造例25: メチル 4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

市販のメチルバニレート(50 g)、炭酸カリウム(76 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)に溶解し、臭化ベンジル(33 ml)を10分かけて滴下し、室温で一晩攪拌した。水を200 ml加え、酢酸エチルで抽出後、さらに有機相に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機相に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥すると白色の固体を68 g得た。続いて、氷冷下で酢酸10

- 42 -

0 ml および硝酸 200 ml を加え、8 時間攪拌後に水を加えた。得られた固体をろ取し、水で十分洗浄し真空ポンプで乾燥させ表題の化合物を 7.4 g 得た。収率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.31–7.45 (m, 5H), 7.51 (s, 1H)

製造例 26: 7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリノン

室温下でメチル 4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (15.0 g) を酢酸 (200 ml) に溶解後、鉄 (粉末) (13.2 g) を加え、90 度まで昇温し 1 時間攪拌した。得られた灰色の固体をセライトろ過し、酢酸で洗浄した。母液に濃塩酸を加えた後、溶媒を減圧溜去すると固体が析出した。得られた固体をろ取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、真空ポンプで乾燥した。続いて、得られた固体にクロロホルム、メタノールを加えけん濁させた後、10% 水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解した。さらにクロロホルムで抽出し、水で洗浄した後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥し、メチル 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾエートの粗精製物を 9.5 g 得た。収率 70%。

得られたメチル 2-アミノ-4-(ベンジルオキシ)-5-メトキシベンゾエート (650 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (15 ml)、メタノール (3 ml) に溶解し、ホルムアミド (0.46 ml)、ナトリウムメトキシド (373 mg) を加え、100 度まで昇温し、一晚攪拌した。室温まで冷却後水を 10 ml 加えた。1 M 塩酸水で反応液を中和すると固体が析出した。固体をろ取し、水、エーテルで洗浄後真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 566 mg 得た。収率 87%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): 3.88 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.33–7.49 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 12.06 (br, 1H)

製造例 27 : 7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン

7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリン (400 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.3 ml) にオキシ塩化リン (515 ml) を加え、20 分間還流した。室温に冷却後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残査を真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を 420 mg 得た。収率 99%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.08 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 7.35-7.51 (m, 7H), 8.86 (s, 1H)

製造例 28 : メチル 5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロベンゾエート

市販のメチル 3-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾエート (10 g)、炭酸カリウム (23 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、臭化ベンジル (6.5 ml) を 10 分かけて滴下し、室温で一晩攪拌した。水を 200 ml 加え、酢酸エチルで抽出後、さらに有機相に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出した。有機相に硫酸ナトリウムを加え乾燥した。次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残査を真空ポンプで乾燥すると白色の固体を 8.4 g 得た。続いて、得られた固体 7.0 g をフラスコに入れ、氷冷下で酢酸 100 ml および硝酸 200 ml を加え、8 時間攪拌後に水を加えた。得られた固体をろ取し、水で十分洗浄し真空ポンプで乾燥させ表題の化合物を 7.9 g 得た。収率 96%。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.34-7.45 (m, 6H)

製造例 29 : 6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリン

室温下でメチル 5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2-ニトロベンゾエート (15.8 g) を酢酸 (200 ml) に溶解後、鉄 (粉末) (13.9 g) を加え、90 度まで昇温し 1 時間攪拌した。得られた灰色の固体をセライトろ過

- 44 -

し、酢酸で洗浄した。母液に濃塩酸を加えた後、溶媒を減圧溜去すると固体が析出した。得られた固体をろ取し、酢酸エチル、エーテルで洗浄し、真空ポンプで乾燥した。続いて、得られた固体にクロロホルム、メタノールを加えけん濁させた後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解した。さらにクロロホルムで抽出し、水で洗浄した後、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、次に、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥し、メチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾエートの粗精製物を10.4 g 得た。収率73%。

得られたメチル 2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)-4-メトキシベンゾエート(5.0 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)、メタノール(30 ml)に溶解し、ホルムアミド(3.5 ml)、ナトリウムメトキシド(2.8 g)を加え、100度まで昇温し、一晚攪拌した。室温まで冷却後水を10 ml 加えた。1M塩酸水で反応液を中和すると固体が析出した。固体をろ取し、水、エーテルで洗浄後真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を3.7 g 得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.92 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.06 (br, 1H)

製造例30: 6-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-7-メトキシキナゾリン

6-(ベンジルオキシ)-7-メトキシ-3,4-ジヒドロ-4-キナゾリン(3.5 g)、ジイソプロピルエチルアミン(11.5 ml)にオキシ塩化リン(3.1 ml)を加え、20分間還流した。室温に冷却後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、有機相をろ過後減圧下で溶媒を溜去し、得られた残渣を真空ポンプで乾燥し、表題の化合物を2.9 g 得た。収率72%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.35-7.53 (m, 7H), 8.86 (s, 1H)

製造例31: 4-[[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロアニリン

- 45 -

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン (30.0 g) とテトラブチルアンモニウムクロリド (13.9 g) をアセトン (400 ml) に溶解し室温で攪拌した。この溶液に20%水酸化ナトリウム水溶液 (64 ml) に溶解した4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (36.0 g) を添加した後、3時間加熱還流した。室温まで冷却し、クロロホルム、水を加えた後クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。次に、硫酸ナトリウムを除去した後、溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄して得られた固体を真空ポンプで減圧乾固したところ表題の化合物が36.6 g得られた。収率90%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.96 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=2.7$ Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.35-7.54 (m, 7H), 8.53 (s, 1H)

製造例32: N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロアニリン (12.2 g) を無水クロロホルムに溶解した後、トリエチルアミン (8.4 ml) を添加し室温で攪拌した。次に無水クロロホルム (12 ml) にトリホスゲン (4.5 g) を溶解し混合液中に滴下した。室温で20分攪拌した後、n-プロピルアミン (4.9 ml) を加えた。室温でさらに1時間攪拌すると白色固体が析出した。この固体を濾取しクロロホルムで洗浄すると表題の化合物が9.4 g得られた。収率63%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.44-1.50 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 6.97-7.01 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.37-7.57 (m, 9H), 8.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

製造例33: N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

- 46 -

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (42.2 g) をトリフルオロ酢酸 (200 ml) に溶解した後、メタンスルホン酸 (11.1 ml) を添加し 100℃ で 4 時間攪拌した。室温まで戻しトリフルオロ酢酸を減圧留去した。残った混合物にクロロホルム、メタノールを加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で 3 回抽出した。水相を濃塩酸で中和すると固体が析出した。得られた固体を水、メタノール、エーテルの順で洗浄し真空ポンプで減圧下乾燥すると表題の化合物 20.7 g が得られた。収率 60%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.42-1.49 (m, 2H), 3.06-3.17 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.14 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.14 (dd, J=2.7 Hz, 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H)

製造例 34: 6, 7-ジメトキシ-4-キナゾロン

2-アミノ-3, 4-ジメトキシ安息香酸メチル (20.0 g, 94.8 mmol) にホルムアミド (150 ml) を加えて、8.5 時間 160℃ に加熱した。反応液を冷却後、ろ過し、得られた沈殿を水 (100 ml × 2 回) で洗浄した。洗浄した沈殿を減圧下乾燥して目的物を 17.85 g、収率 91.5% で得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)

製造例 35: 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン

6, 7-ジメトキシ-4-キナゾロン (50.1 g, 0.24 mol) にスルホラン (250 ml) およびオキシ塩化リン (250 ml = 412.5 g, 2.69 mol) を加えて 120℃ で 1 時間攪拌した。室温まで冷却後、減圧で過剰のオキシ塩化リンを留去し、残渣を氷水 (1000 ml) に注ぎクロロホルム (1000 ml) を加えた。20%水酸化ナトリウムで水層の pH を 6.5 に調整し、有機層と水層を分液した。分液した有機層を水 (1000 ml × 6 回) で洗浄し

- 47 -

て、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン(470ml)を加え還流し、 -5°C ～ -10°C まで冷却し、濾過・乾燥して目的物を38.5g、収率71.4%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 4.09 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)

製造例36: 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン

6, 7-ジメトキシ-4-キナゾロン(10.0g, 48.5mmol)にトルエン(100ml)およびオキシ塩化リン(7.4g, 48.6mmol)を加えて 120°C で6.5時間攪拌した。室温まで冷却後、濾過し、トルエン(100ml, 50ml)で洗浄して、乾燥し、目的物を11.5g、収率91%で得た。

製造例37: 4-(4'-アミノ-3'-クロロ)-フェノキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン

4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩(14.6g, 81mmol)に水酸化ナトリウム(8.5g, 0.21mol)および水(90ml)を加え溶解させ、4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン(12g, 53mmol)およびメチルエチルケトン(225ml)を加えて、2時間還流した。反応液を約 50°C に冷却後、クロロホルム(500ml)および水(500ml)を加えて10分間攪拌した後、有機層と水層を分液した。分液した水層を更にクロロホルム(250ml)を加え、10分間攪拌した後、分液した。得られた有機層を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣にメタノール(50ml)を加え30分間攪拌した後、濾過・乾燥して目的物を15.6g、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3.95 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 5.33 (s, 2H), 6.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)

製造例38: 4-(4'-アミノ-3'-クロロ)-フェノキシ-6, 7-ジメ

トキシキナゾリン

4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (1.3 g, 7.2 mmol) に 20%水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) および水 (2 ml) を加え溶解させ、4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.8 g, 3.6 mmol)、クロロホルム (6 ml) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (0.58 g, 1.8 mmol) を加えて、2時間還流した。反応液を冷却後、クロロホルム (10 ml) および水 (10 ml) を加えて10分間攪拌した後、有機層と水層を分液した。分液した水層を更にクロロホルム (10 ml) を加え、10分間攪拌した後、分液した。得られた有機層を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣にメタノール (2 ml) を加え30分間攪拌した後、濾過・乾燥して目的物を1.0 g、収率83%で得た。

実施例1: N-(2,4-ジフルオロベンジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (5.0 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (103 mg) を加えて3分間加熱還流した。次に2,4-ジフルオロベンジルアミン (54 mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を123 mg、収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.47 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 5.78-5.90 (m, 1H), 6.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.74-6.99 (m, 4H), 7.03-7.14 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 483 (M^+)

- 49 -

実施例 2 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - フルオロエチル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (1 0 0 m g) をトルエン (1 0 m l) 、トリエチルアミン (0 . 5 m l) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1 . 0 m l) に溶解したトリホスゲン (4 7 m g) を加えて 5 分間加熱還流した。次に塩酸 2 - フルオロエチルアミン (4 2 m g) を加えて、さらに 8 時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (2 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 9 3 m g 、収率 7 2 % で得た。

¹H-NMR (DMSO - d₆ , 4 0 0 M H z) : δ 3 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 4 7 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 4 . 4 2 (t , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 4 . 5 4 (t , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 6 . 5 1 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 2 8 (d d , J = 2 . 7 H z , J = 1 1 . 7 H z , 1 H) , 7 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (m , 1 H) , 8 . 4 7 (b r , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H)

質量分析値 (E S I - M S , m / z) : 4 0 4 (M' + 1)

実施例 3 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル } - N' - (2 - ピリジルメチル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロアニリン (1 0 0 m g) をトルエン (5 m l) 、トリエチルアミン (1 m l) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (1 0 4 m g) を加えてリフラックスを 5 分間した。次に 2 - (アミノメチル) ピリジン (4 0 μ l) を加え、加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 m l) 、クロロホルム (2 m l) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノール (8 / 1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、

- 50 -

表題の化合物を126mg、収率88%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.07 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.61 (d, J=5.4Hz, 2H), 6.40-6.50 (br, 1H), 6.61 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.36 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 8.27-8.34 (m, 1H), 8.49 (d, J=6.1Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.1Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 448 (M')

実施例4: N-アリル-N' - {4-[(6, 7ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104mg) を加え、加熱還流を5分間した。次にアリルアミン (22mg) を加えて、さらに加熱還流を4時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1ml)、クロロホルム (2ml) を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を125mg、収率98%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.91-3.96 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.58-5.66 (br, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 6.56 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.88-7.01 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.26-8.33 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.9Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 397 (M')

実施例5: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} -N' - プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロアニリン

- 51 -

(100 mg) をトルエン (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次にプロピルアミン (29 mg) を加え、40分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89 mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.55–1.64 (m, 2 H), 3.24–3.29 (m, 2 H), 4.05 (s, 3 H), 4.06 (s, 3 H), 5.11 (t, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.74–6.76 (m, 1 H), 6.91–6.99 (m, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.18–8.23 (m, 1 H), 8.49 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 399 (M^+)

実施例6: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N' - (4-フルオロブチル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (6 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、ジクロロメタン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (104 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に

4-フルオロブチルアミン塩酸塩 (55 mg) を加えて、さらに2時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を80 mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.66–1.87 (m, 4 H), 3.33–3.40 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.05 (s, 3 H), 4.44 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.56 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 4.90 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H), 6.48–6.52 (m, 2 H), 6.

- 52 -

9.3-7.02 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.15 (t, J=8.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 (M')

実施例7: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N'-(2-プロピニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (2 ml) に溶解し、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (156 mg) を加えて10分間加熱還流した。次にプロパルギルアミン (53 mg) を加えて、さらに30分間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を164 mg、収率87%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 2.49-2.51 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 8H), 6.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.04-7.06 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 1H), 8.46-8.49 (m, 2H)

実施例8: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N'-エチルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロアニリン (100 mg) をトルエン (8 ml)、トリエチルアミン (1.0 ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0 ml) に溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて5分間加熱還流した。次に塩酸エチルアミン (60 mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70 mg、収率53%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3

- 53 -

H), 3.34 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.64 (br, 1H), 6.55 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.28 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 386 ($M'+1$)

実施例 9: N-ブチル-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg) をトルエン (8ml)、トリエチルアミン (1.0ml) に加熱溶解した後、トルエン (1.0ml) に溶解したトリホスゲン (47mg) を加えて5分間加熱還流した。次にブチルアミン (80mg) を加えて、さらに5時間加熱還流した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を117mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400MHz): δ 0.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 3.29 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, $J=12.9\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 5.72 (br, 1H), 6.56 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.30 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 ($M'+1$)

実施例 10: N-(sec-ブチル)-N'-(4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg)、をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (104mg) を加えて5分間

- 54 -

加熱還流した。次にsec-ブチルアミン(48 μ l)を加え、10分間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(8/2)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を117mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.95 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.47-1.55 (m, 2H), 3.79-3.89 (m, 1H), 4.04 (s, 6H), 5.28 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 7.08 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.20-8.24 (m, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 ($M^+ + 1$)

実施例11: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-イソブチルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン(100mg)をクロロホルム(5ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(104mg)を加えて5分間加熱還流した。次にイソブチルアミン(50 μ l)を加え、10分間加熱還流した。反応液をクロロホルム/アセトン(4/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.94 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 6H), 1.77-1.84 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.58 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 414 ($M^+ + 1$)

実施例12: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N'-(1, 2-ジメチルプロピル) ウレア

- 55 -

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2-フルオロアニリン (100mg)、をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (47mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に1, 2-ジメチルプロピルアミン (55 μ l) を加え、10分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を89mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 3H), 1.14 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.72-1.80 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.91 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 ($M^+ + 1$)

実施例13: N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (100mg) をクロロホルム (7.5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (99mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (21mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (8/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.99 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.94 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.11 (dd,

- 56 -

$J = 2.7 \text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1 H), 7.21 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H),
 7.43 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 8.27 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$,
 1 H), 8.50 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 415 , 417 (M')

実施例 14: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン ($126 \mu\text{l}$) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン ($2/1$) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 142 mg 、収率 79% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.37 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.31 (s, 1 H), 6.47 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1 H), 6.97 – 7.06 (m, 3 H), 7.11 – 7.14 (m, 1 H), 7.19 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1 H), 7.41 – 7.44 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 8.35 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), 8.50 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 482 , 484 ($M'+1$)

実施例 15: N- (5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-3-ブromo-2-メチルピリジン (208 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン ($2/1$) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 155 mg 、収率 77%

- 57 -

で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.69 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J=5.4 Hz, 1H), 11.92 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 543, 545, 547 (M'+1)

実施例 16: N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(5-クロロ-2-ピリジル)ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 2-アミノ-5-クロロピリジン (143 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 148 mg、収率 82% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.31 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.28 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.50-8.53 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 12.11 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) 485, 487, 489: (M'+1)

実施例 17: N-(5-ブロモ-2-ピリジル)-N'-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間

- 58 -

室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ブロモピリジン(192mg)を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を108mg、収率55%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.53 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.39 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 12.09 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 529, 531, 533 ($M'+1$)

実施例18: N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン(100mg)をクロロホルム(10ml)に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート(54mg)を加えて60℃で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(6/4)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を111mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.23 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.05-8.07 (m, 1H), 8.34 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 480, 482 ($M'+1$)

実施例19: N-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)

- 59 -

オキシ]フェニル} -N' - (2-メチルフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(122mg)をクロロホルム(10ml)に溶解し、o-トリルイソシアナート(59mg)を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を59mg、収率34%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.38 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.22 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.18 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.46 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 464, 466 (M⁺+1)

実施例20: N- {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル} -N' - (5-メチル-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニリン(122mg)、をクロロホルム(10ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(110mg)を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ピコリン(120mg)を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を119mg、収率69%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.31 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.29 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.57 (brs, 1H)

- 60 -

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465, 467 ($M^+ + 1$)

実施例 21: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (6-メチル-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg)、をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6-アミノ-2-ピコリン (120 mg) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフイーにより精製し、表題の化合物を 73 mg、収率 42% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.57 (s, 3H), 4.06 (s, 6H), 6.54 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 12.45 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465, 467 ($M^+ + 1$)

実施例 22: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア塩酸塩

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、N-2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル-N' - (4-メトキシフェニル) ウレアを 90 mg、収率 67% で得た。これをメタノール 4 ml にけん濁し、塩酸-メタノール溶液を加え室温で 4 時間攪拌後、溶媒を留去すると表題の化合物が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.73 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.90 (d, $J=9.3$ Hz, 2H),

- 61 -

6. 97 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7. 37-7. 41 (m, 3H), 7. 62 (s, 1H), 7. 67 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8. 39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 49 (s, 1H), 8. 82 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 9. 49 (s, 1H)

実施例 23 : N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N' - (1-ナフチル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]アニリン (122 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、1-ナフチルイソシアナート (75 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 105 mg、収率 57 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 4. 03 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 6. 44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 72 (s, 1H), 7. 10-7. 13 (m, 3H), 7. 41 (s, 1H), 7. 48 (s, 1H), 7. 55-7. 69 (m, 4H), 7. 88-7. 96 (m, 2H), 8. 15 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8. 38-8. 40 (m, 1H), 8. 48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 500, 502 ($M^+ + 1$)

実施例 24 : N- (2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 3-ジメチルアニリン (710 mg) をクロロホルム (7 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (310 μ l) を加えて加熱還流を 1 時間した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 735 mg、収率 70 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2. 14 (s, 3H), 2. 27 (s, 3H), 4. 04 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 27 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 78-6. 89 (m, 2H), 6. 95 (s, 1H),

- 62 -

7.03 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40–7.45 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.03–8.12 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 480 ($M'+1$)

実施例 25: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン (126 μl) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 160 mg、収率 91% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.24 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.94–7.03 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.46–7.55 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 476 ($M'+1$)

実施例 26: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} -N' - (3-フルオロ-2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 3-フルオロ-2-メトキシアニジン (132 μl) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲル

- 63 -

クロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を23mg、収率13%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.15 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.84 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.28 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.72–6.77 (m, 1H), 6.96–7.09 (m, 3H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 492 ($M^+ + 1$)

実施例27: N-(5-ブロモ-6-メチル-2-ピリジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} ウレア
4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (208mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を103mg、収率52%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 11.30 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 537, 539 ($M^+ + 1$)

実施例28: N-(5-クロロ-2-ピリジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニ

- 64 -

リン (3.00 g) をクロロホルム (150 ml)、トリエチルアミン (6 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (2.74 g) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノ-5-クロロピリジン (2.38 g) を加えて、さらに室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を3.4 g、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62–7.68 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 11.23 (br s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 479, 481 ($M^+ + 1$)

実施例29: N-(5-ブromo-2-ピリジル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2,3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2,3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ブromopiridin (192 mg) を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (91/9) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。溶媒を留去し、少量のメタノールと多量のエーテルで結晶を析出させ濾取し、表題の化合物を80 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.31 (d, $J = 5.1$

- 65 -

H z, 1H), 6.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 11.17 (brs, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 523, 525 (M'+1)

実施例 30: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル}-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 131 mg、収率 75% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 7.41 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.45 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 (M'+1)

実施例 31: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル}-N'-(2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解し、o-トルイルイソシアナート (55 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 130 mg、収率 70% で得た。

- 66 -

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.23-6.28 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.14-7.17 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 458 (M⁺+1)

実施例 32: N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-クロロ-2-メチルアニリン (130 μl) を加え、2 時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (9/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 136 mg、収率 75% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.14 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.24 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.19-7.21 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 492, 494 (M⁺+1)

実施例 33: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル}-N'-(2-ピリジル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 3

- 67 -

0分間室温で攪拌した。次に2-アミノピリジン(104mg)を加え、一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(91/9)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を72mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.92–6.98 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67–7.69 (m, 1H), 7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.25–8.27 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 ($M^+ + 1$)

実施例34: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルフェニル} -N'-(5-メチル-2-ピリジル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 3-ジメチルアニリン(120mg)をクロロホルム(10ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(110mg)を加えて30分間室温で攪拌した。次に2-アミノ-5-ピコリン(120mg)を加え、2時間室温で攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール(91/9)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を122mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.32 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45–7.48 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.77 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 458 (M^+)

- 68 -

実施例 35 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - (6 - メチル - 2 - ピリジル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (120 mg) をクロロホルム (10 ml) 、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (110 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 6 - アミノ - 2 - ピコリン (120 mg) を加え、一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / アセトン (40 / 60) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 64 mg 、収率 38 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃ , 400 MHz) : δ 2.16 (s , 3H) , 2.44 (s , 3H) , 2.54 (s , 3H) , 4.06 (s , 3H) , 4.08 (s , 3H) , 6.32 (d , J = 5.4 Hz , 1H) , 6.61 (d , J = 8.3 Hz , 1H) , 6.82 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 7.04 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.44 (s , 1H) , 7.53 - 7.57 (m , 1H) , 7.65 (s , 1H) , 7.79 (s , 1H) , 7.99 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 8.44 (d , J = 5.1 Hz , 1H) , 11.76 (br , 1H)

質量分析値 (FD-MS , m/z) : 458 (M')

実施例 36 : N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルフェニル } - N' - (4 - メトキシフェニル) ウレア

4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 , 3 - ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4 - メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 115 mg 、収率 78 % で得た。

¹H-NMR (CDCl₃ , 400 MHz) : δ 2.02 (s , 3H) , 2.30 (s , 3H) , 3.76 (s , 3H) , 4.06 (s , 3H) , 4.12 (s , 3H) , 6.46 (d , J = 6.3 Hz , 1H) , 6.78 (d , J = 9.0 Hz , 2H) , 6.91 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 7.39 (d , J = 9.0 Hz , 2H) ,

- 69 -

7. 67 (s, 1H), 7. 69 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7. 92 (s, 1H), 8. 20-8. 23 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 ($M^+ + 1$)

実施例 37: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (200 mg) をクロロホルム (15 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート ($88 \mu\text{l}$) を加えて加熱還流を1時間した。反応液を、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を287 mg、収率97%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2. 17 (s, 3H), 2. 26 (s, 3H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s, 3H), 6. 31 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 57 (s, 1H), 6. 81-6. 95 (m, 3H), 7. 00 (s, 1H), 7. 43 (s, 1H), 7. 55 (s, 1H), 7. 59 (s, 1H), 8. 05-8. 13 (m, 1H), 8. 47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 479 (M^+)

実施例 38: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (150 mg) をクロロホルム (13 ml)、トリエチルアミン (1. 5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (151 mg) を加えて、加熱還流を5分間した。次にn-プロピルアミン (33 mg) を加えて、さらに加熱還流を2時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を178 mg、収率95%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0. 94 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1. 51-1. 65 (m, 2H), 2. 15 (s, 3H), 2. 26 (s, 3H), 3. 21-3. 28 (m, 2H), 4. 05 (s, 3H), 4. 06 (s,

- 70 -

3 H), 4. 63-4. 69 (m, 1 H), 5. 97 (s, 1 H), 6. 31 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6. 98 (s, 1 H), 7. 43 (s, 2 H), 7. 58 (s, 1 H), 8. 46 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 409 (M')

実施例 39 : N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-クロロ-2-メチルアニリン (44 μ l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を 118 mg、収率 78% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz): δ 2. 16 (s, 3 H), 2. 21 (s, 3 H), 2. 23 (s, 3 H), 4. 05 (s, 3 H), 4. 06 (s, 3 H), 6. 28 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6. 30 (s, 1 H), 6. 32 (s, 1 H), 6. 98 (s, 1 H), 7. 22-7. 23 (m, 2 H), 7. 43 (s, 1 H), 7. 58 (s, 1 H), 7. 59-7. 63 (m, 2 H), 8. 45 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 492, 494 ($M'+1$)

実施例 40 : N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル}-N'-(4-フルオロ-2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92 mg) を加えて 30 分間室温で攪拌した。次に 4-フルオロ-2-メチルアニリン (42 μ l) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留

- 71 -

去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解させ、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を108mg、収率74%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.15 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.24 (s, 2H), 6.28 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.96-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 476 (M'+1)

実施例41: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン(100mg)をクロロホルム(10ml)、トリエチルアミン(1ml)に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン(92mg)を加えて30分間室温で攪拌した。次に3-フルオロ-o-アニシジン(44μl)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を126mg、収率83%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.16 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.83 (d, J=1.7Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.02-8.04 (m, 1H), 8.48 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 492 (M'+1)

実施例42: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-(2-メチルフェニル)ウレア

- 72 -

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml) に溶解し、o-トルイルイソシアナート (46 μ l) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を111mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.12 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 6.27 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 458 (M⁺+1)

実施例 43: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} -N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (49 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を定量的に得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.14 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 (M⁺+1)

実施例 44: N-(5-ブromo-6-メチル-2-ピリジル) -N'-(4-[(6,

- 73 -

7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に6-アミノ-3-ブロモ-2-メチルピリジン (69mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を80mg、収率48%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.34 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 11.17 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 537, 539 (M⁺+1)

実施例45: N-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル) -N'-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルアニリン (100mg) をクロロホルム (10ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、ジクロロメタンに溶解したトリホスゲン (92mg) を加えて30分間室温で攪拌した。次に3-アミノ-2, 6-ジメトキシピリジン (70mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、少量のクロロホルムに溶解し、そこに多量のエーテルを加えた。析出した結晶を濾取し、表題の化合物を124mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s,

- 74 -

3 H), 3. 8 9 (s, 3 H), 3. 9 5 (s, 3 H), 4. 0 6 (s, 3 H), 4. 0 7 (s, 3 H), 6. 3 1 (d, J=5. 1 Hz, 1 H), 6. 3 4 (d, J=8. 5 Hz, 1 H), 6. 3 6 (s, 1 H), 6. 7 4 (s, 1 H), 6. 9 9 (s, 1 H), 7. 4 4 (s, 1 H), 7. 5 7 (s, 1 H), 7. 6 0 (s, 1 H), 8. 2 0 (d, J=8. 3 Hz, 1 H), 8. 4 6 (d, J=5. 1 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 505 (M'+1)

実施例 46: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルフェニル} -N' - (4-メトキシフェニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2, 5-ジメチルアニリン (100 mg) をクロロホルム (4 ml) に溶解した後、4-メトキシフェニルイソシアナート (60 μ l) を加えて室温で一晩反応した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さを少量のクロロホルムに溶解した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 110 mg、収率 74% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2. 0 7 (s, 3 H), 2. 2 6 (s, 3 H), 3. 7 6 (s, 3 H), 4. 0 3 (s, 3 H), 4. 0 8 (s, 3 H), 6. 3 9 (d, J=6. 1 Hz, 1 H), 6. 8 0 (d, J=9. 0 Hz, 2 H), 6. 8 7 (s, 1 H), 7. 3 6 (d, J=9. 0 Hz, 2 H), 7. 5 5 (br, 1 H), 7. 6 2 (s, 1 H), 7. 6 7 (s, 1 H), 7. 8 0 (s, 1 H), 8. 1 9 (br, 1 H), 8. 2 7 (d, J=6. 1 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 474 (M'+1)

実施例 47: N- {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロフェニル} -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-ニトロアニリン (150 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1. 5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (144 mg) を加えて、加熱還流を 5 分間した。次に n-プロピルアミン (31 mg) を加えて、さらに加熱還流を 2 時間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロ

- 75 -

ホルム/アセトン (4/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 160 mg、収率 86% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.01 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.59-1.69 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.95-5.01 (br, 1H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 8.04 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.81 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.74-9.79 (br, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 426 (M⁺)

実施例 48: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロフェニル}ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-ニトロアニリン (100 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (96 mg) を加えて、加熱還流を 5 分間した。次に 2, 4-ジフルオロアニリン (45 mg) を加えて、さらに加熱還流を 1 晩した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えケイソウ土に保持し、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (3/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 56% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.91-6.98 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 8.05 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.98 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 496 (M⁺)

実施例 49: N-{3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル)ウレア

3, 5-ジクロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]アニ

- 76 -

リン (53 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (34 μ l) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を56 mg、収率74%で得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.05 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 6.26 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.86–6.93 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01–8.05 (m, 1H), 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (FAB-MS, m/z): 520, 522, 524 ($M^+ + 1$)

実施例 50: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルフォリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル) ウレア

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-フルオロ-4-{(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ}フェニル) ウレア (20 mg)、炭酸カリウム (7 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 mg)、N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (10 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (30/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を14 mg、収率57%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.57 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.69 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.43 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.77–6.95 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96–8.02 (m, 1H), 8.13–8.17 (m, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

実施例 51: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエ

- 77 -

トキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N-(2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ} フェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (174 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (64 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (14 mg)、N-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (86 mg) を加えた。70℃で17時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、表題の化合物を75 mg、収率35%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.60-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.71-3.79 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.33 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 585, 587 (M'+1)

実施例52: N-(2, 4-ジフルオロフェニル) -N' - (4-[(6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル] オキシ) -2, 5-ジメチルフェニル) ウレア

N-(4-[(7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ) -2, 5-ジメチルフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (366 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (366 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (213 mg)、炭酸カリウム (109 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12 mg)、N-(2-クロロエチル) モル

- 78 -

ホリン塩酸塩 (74 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 106 mg、収率 55% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.64 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.96 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.6 Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, J=6.0 Hz, 2H), 6.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.05-8.12 (m, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H)

実施例 53: N-(4-[[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-[[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (363 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191 mg)、炭酸カリウム (219 mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12 mg)、N-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (148 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 101 mg、収率 55% で得た。

- 79 -

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.64 (t, J=4.5Hz, 4H), 2.96 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.76 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.83 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.34 (t, J=6.0Hz, 2H), 6.30 (d, J=5.4Hz, 2H), 6.86-6.90 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 8.46 (d, J=5.4Hz, 1H)

実施例54: N-(2-クロロ-4-{{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

ジメチルスルホキシド(2ml)に水素化ナトリウム(60w%, 153mg)を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩(343mg)を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド(2ml)に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン(254mg)を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(7/3)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-{{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリンを主生成物とする混合物332mgを得た。そのうち83mgをクロロホルム(5ml)に溶解し、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート(32μl)を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1)で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.75-3.77 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.27-4.29 (m, 2H), 6.55 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.

- 80 -

0.9–8.15 (m, 1H), 8.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H)

実施例 55 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

ジメチルスルホキシド (2 ml) に水素化ナトリウム (60 w%, 153 mg) を加え、60℃で30分攪拌後室温にし、4-アミノ-3-クロロフェノール塩酸塩 (343 mg) を加え室温で10分攪拌した。次にジメチルスルホキシド (2 ml) に溶解した4-クロロ-6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)キノリン (254 mg) を加え110℃で一晩攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出した後、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (7/3) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、2-クロロ-4-{[(6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}アニリンを主生成物とする混合物 332 mg を得た。そのうち83 mg をクロロホルム (5 ml) に溶解し、2-メトキシフェニルイソシアナート (35 μ l) を加えて一晩加熱還流した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 31 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 3.75–3.77 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.27–4.29 (m, 2H), 6.55 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.89–7.05 (m, 3H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.08–8.11 (m, 1H), 8.18–8.22 (m, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.99–9.03 (m, 2H)

実施例 56 : N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)ウレア

- 81 -

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (213mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)、トリエチルアミン(1ml) に溶解し、水酸化パラジウム(40mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム/メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ184mgのうちの90mgをN,N-ジメチルホルムアミド(1.5ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム(32mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(7mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル(32mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン(2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を110mg得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.70 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.21 (t, J=4.4Hz, 2H), 6.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 8.36 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

実施例57: N-(4-{[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (161mg) をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)、トリエチルアミン(1ml) に溶解し、水酸化パラジウム(32mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過しクロロホルム/メタノールで洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた残さ223mgのうちの110mgをN,N-ジメチルホ

- 82 -

ホルムアミド (1.5 ml) に溶解し、そこに炭酸カリウム (23 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (5 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (23 mg) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 89 mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.00 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 3.70 (t, J=4.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.22 (t, J=4.2 Hz, 2H), 6.19 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.94-6.97 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

実施例 58: N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-(4-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ-4-キノリル)]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)ウレア

N-(4-[[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (366 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、水酸化パラジウム (366 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (213 mg)、炭酸カリウム (109 mg)、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (12 mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (40 μl) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し 70℃で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 124 mg、収率 73% で得た。

- 83 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.90 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.34 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.81–6.95 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.05–8.14 (m, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 524 ($M^+ + 1$)

実施例 59: N-(4-[[6-メトキシ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

N-(4-[[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ]-2,5-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア (363mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (6ml) に溶解し、水酸化パラジウム (363mg) を加え、水素雰囲気下室温で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去しクロロホルム、メタノールに溶解し、セライト濾過した。次に、減圧下溶媒を留去して得られた残さ (191mg)、炭酸カリウム (110mg)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (12mg)、2-ブロモエチルメチルエーテル (80mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し 70℃ で 1 晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残さに水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (10/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 128mg、収率 76% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.17 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.35 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 6.30 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.86–6.90 (m, 1H), 6.96–7.06 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.12–8.17 (m, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

- 84 -

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 518 ($M^+ + 1$)

実施例 60: N-(4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルフェニル)-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,3-ジメチルアニリン (260 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (116 mg) を加えて室温で一晩反応した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/アセトン (2/1) で展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 169 mg、収率 47% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.18 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.29-7.59 (m, 7H), 8.07 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.58 (s, 1H)

実施例 61: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (214 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (180 μ l) を加えて 70°C で 4 時間反応した。そこに多量のエーテルを加え、析出した沈殿を吸引濾過し、表題の化合物を 146 mg、収率 46% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 8.08-8.21 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

- 85 -

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 487, 489 ($M'+1$)

実施例 62: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (5.13 g) をクロロホルム (100 ml)、トリエチルアミン (50 ml) に溶解した後、クロロホルム (3 ml) に溶解したトリホスゲン (4.59 g) を加えて30分間攪拌した。次にn-プロピルアミン (2.74 g) を加えて、さらに2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノール (50/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を4.14 g、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.99 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 417 ($M'+1$)

実施例 63: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-エチルウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にエチルアミン塩酸塩 (69 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を10 mg、収率16%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s,

- 86 -

3H), 6.10 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.49 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 369 (M^++1)

実施例 64: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (21 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率47%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.15 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 383 (M^++1)

実施例 65: N-ブチル-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を29 mg、収率43%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28-1.47 (m, 4H), 3.07-3.12 (m, 2H),

- 87 -

3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 12 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7. 15 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 47 (br, 1H), 8. 53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 ($M^+ + 1$)

実施例 66: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'-ベンチルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にアミルアミン (26 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を21 mg、収率30%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0. 89 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1. 27-1. 47 (m, 4H), 1. 41-1. 48 (m, 2H), 3. 06-3. 11 (m, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 13 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7. 15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7. 37 (s, 1H), 7. 46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7. 55 (s, 1H), 8. 47 (br, 1H), 8. 53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 ($M^+ + 1$)

実施例 67: N-(sec-ブチル) -N'- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にsec-ブチルアミン (23 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33 mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0. 88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

- 88 -

z, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.40–1.47 (m, 2H), 3.58–3.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.98 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 (M^++1)

実施例 68: N-アリル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩 (31 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を21 mg、収率33%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.73–3.76 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.07–5.21 (m, 2H), 5.84–5.92 (m, 1H), 6.28 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 381 (M^++1)

実施例 69: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (31 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率41%で得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMS

- 89 -

O-d₆, 400 MHz): 3.11–3.12 (m, 1H), 3.89–3.90 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.49 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.68 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 379 (M⁺+1)

実施例 70: N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2, 4-ジフルオロベンジルアミン (22 μl) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 32 mg、収率 41% で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.32–4.33 (m, 2H), 6.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.06–7.10 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.40–7.44 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.69 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 467 (M⁺+1)

実施例 71: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-(2-ピリジルメチル)ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2, 4-ジフルオロベンジルアミン (31 μl) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 31 mg、収率 43% で得た。

- 90 -

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 3.42 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.16–7.19 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.88–7.92 (m, 1H), 8.46–8.48 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.19 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 431 (M^+)

実施例 72: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (24 μl) を加えて一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を 55mg、収率 72% で得た

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.04–7.08 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.06–8.14 (m, 1H), 8.51–8.54 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.11–9.12 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 453 (M^++1)

実施例 73: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル}-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (23 μl) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を 26mg、収率 36% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$,

- 91 -

2H), 7.38 (s, 1H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 435 (M^++1)

実施例 74: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル]-N'-(2-メチルフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、*o*-トルイルイソシアナート (25 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率41%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.26 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.93–6.98 (m, 1H), 7.13–7.19 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54–7.56 (m, 3H), 7.83–7.86 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.10–9.11 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 (M^++1)

実施例 75: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル]-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (27 μ l) を加えて一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を34 mg、収率45%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.89–7.05 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.13–8.15 (m, 1H), 8.23–8.24 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.40–9.41 (m, 1

- 92 -

H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 447 ($M^+ + 1$)

実施例 76: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' -エチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (200 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (179 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にエチルアミン塩酸塩 (246 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を159 mg、収率65%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.08 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.11-3.16 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 ($M^+ + 1$)

実施例 77: N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で30分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率46%で得た。

- 93 -

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.31–1.46 (m, 4H), 3.09–3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.96 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 (M^++1)

実施例 78: N-〔2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ〕フェニル〕-N'-ベンチルウレア

2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ〕アニリン (50mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にアミルアミン (26 μ l) を加えて、さらに室温で30分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33mg、収率49%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.90 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.24–1.34 (m, 4H), 1.43–1.48 (m, 2H), 3.08–3.14 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.97 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 (M^++1)

実施例 79: N-(sec-ブチル)-N'-〔2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ〕フェニル〕ウレア

2-クロロ-4-〔(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ〕アニリン (50mg) をクロロホルム (5ml)、トリエチルアミン (1ml) に溶解し

- 94 -

た後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン（45mg）を加えて室温で30分間攪拌した。次にsec-ブチルアミン（23 μ l）を加えて、さらに室温で30分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を34mg、収率52%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.89 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.43-1.46 (m, 2H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.4 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 (M⁺+1)

実施例80: N-アリル-N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン（50mg）をクロロホルム（5ml）、トリエチルアミン（1ml）に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン（45mg）を加えて室温で30分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩（21mg）を加えて、さらに室温で30分間した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を45mg、収率72%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 3.76-3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.10-5.24 (m, 2H), 5.85-5.94 (m, 1H), 7.11 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.49 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H),

- 95 -

8. 19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 415 (M^++1)

実施例 81: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (21 mg) を加えて、さらに室温で30分間した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を38 mg、収率61%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3. 16-3. 17 (m, 1H), 3. 93-3. 95 (m, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 7. 25 (dd, $J=2.7$ Hz, 9. 0 Hz, 1H), 7. 30 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 55 (s, 1H), 8. 16 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8. 18 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 413 (M^++1)

実施例 82: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロベンジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2, 4-ジフルオロベンジルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で30分間した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を48 mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 4. 33-4. 36 (m, 2H), 7. 08-7. 12 (m, 1H), 7. 22-7. 28 (m, 2H), 7. 39 (s, 1H), 7. 42-7. 46 (m, 1H), 7. 49 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 18

- 96 -

- 8. 20 (m, 2H), 8. 56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 501 ($M^+ + 1$)

実施例 83: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-ピリジルメチル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-(メチルアミノ) ピリジン (19 μ l) を加えて、さらに60度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を26 mg、収率37%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 3. 51 (s, 2H), 4. 07 (s, 3H), 4. 07 (s, 3H), 7. 03-7. 10 (m, 2H), 7. 19 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9. 0 Hz, 1H), 7. 35 (s, 1H), 7. 36 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7. 54 (s, 1H), 7. 76-7. 81 (m, 1H), 8. 38-8. 43 (m, 1H), 8. 56 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8. 64 (s, 1H), 13. 53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 466 ($M^+ + 1$)

実施例 85: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニリン (50 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (21 μ l) を加えて60度で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を57 mg、収率81%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 3. 98 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 7. 13-7. 17 (m, 2H), 7. 30 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8. 8 Hz, 1H), 7. 40 (s, 1H), 7. 48-7. 51 (m, 2H), 7. 55-7. 56 (m, 2H), 8. 21 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.

- 97 -

3.1 (s, 1H), 8.57 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 469 (M⁺+1)

実施例 86: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (5 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (24 μl) を加えて60度で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を39 mg、収率54%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.89-7.05 (m, 3H), 7.29 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 8.96-9.02 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 418 (M⁺+1)

実施例 87: N- {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (5-クロロ-2-ピリジル) ウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (5 ml)、トリエチルアミン (1 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (45 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に2-アミノ-5-クロロピリジン (23 mg) を加えて、さらに60度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を39 mg、収率53%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.33 (dd, J=2.7 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz,

- 98 -

1 H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 486 (M^++1)

実施例 88: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル]-N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 9 mg、収率 14% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.90 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 1.43-1.49 (m, 2 H), 3.05-3.10 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.61 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 7.05-7.07 (m, 1 H), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 8.14-8.19 (m, 1 H), 8.28-8.29 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 401 (M^++1)

実施例 89: N-ブチル-N'-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にブチルアミン (24 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 25 mg、収率 38% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.30-1.47 (m, 4 H), 3.09-3.13 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.99 (s, 3 H), 6.58 (t, $J=5.6$ Hz,

- 99 -

1H), 7.04–7.07 (m, 1H), 7.28–7.31 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.14–8.19 (m, 1H), 8.26–8.28 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 415 ($M^+ + 1$)

実施例 90: N-(sec-ブチル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に sec-ブチルアミン (25 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 12 mg、収率 18% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.39–1.48 (m, 2H), 3.58–3.64 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.30 (dd, $J=2.4$ Hz, 11.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.16–8.22 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 415 ($M^+ + 1$)

実施例 91: N-アリル-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にアリルアミン塩酸塩 (30 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 18 mg、収率 28% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3.75–3.79 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 5.08–5.22 (m, 2H),

- 100 -

5. 84-5. 94 (m, 1H), 6. 72 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7. 06-7. 08 (m, 1H), 7. 30-7. 33 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 13-8. 18 (m, 1H), 8. 40 (s, 1H), 8. 56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 399 (M^++1)

実施例 92: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} -N' - (2-プロピニル) ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にプロパルギルアミン塩酸塩 (29 mg) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残さクロロホルムで洗浄し、表題の化合物を 21 mg、収率 33 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 3. 15 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 3. 91-3. 94 (m, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 7. 07-7. 11 (m, 1H), 7. 33 (dd, $J=2.4$ Hz, 1. 7 Hz, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 09-8. 15 (m, 1H), 8. 47-8. 48 (m, 1H), 8. 56 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 (M^++1)

実施例 93: N- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル} ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] -2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (47 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次に 2, 4-ジフルオロベンジルアミン (28 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を 20 mg、収率 26 % で得た。

- 101 -

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.34 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 7.07–7.11 (m, 3H), 7.21–7.27 (m, 1H), 7.30–7.33 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41–7.47 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.12–8.16 (m, 1H), 8.46–8.47 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (FD-MS, m/z): 484 (M^+)

実施例94: N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロフェニル}ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、2,4-ジフルオロフェニルイソシアナート (29 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取、洗浄し表題の化合物を50mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.04–7.08 (m, 1H), 7.13–7.15 (m, 1H), 7.29–7.40 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.10–8.23 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.97–9.04 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 471 (M^++1)

実施例95: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(2-メチルフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-フルオロアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、o-トルイルイソシアナート (30 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を17mg、収率24%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): 2.27 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.95–6.98 (m, 1H), 7.12–7.20 (m, 3H), 7.36–7.39 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.21–8.26 (m, 1H), 8.

- 102 -

3.5 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.00-9.02 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 449 (M⁺+1)

実施例 96: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロフェニル]-N'-(2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-フルオロアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (32 μ l) を加えて60度で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率30%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 3.89 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88-7.04 (m, 3H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.12-8.15 (m, 1H), 8.19-8.25 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.75-8.78 (m, 1H), 9.26-9.29 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 465 (M⁺+1)

実施例 97: N-[4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル]-N'-プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を30 mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.89 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.13 (t, J=5.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.4 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4 Hz, 1H),

- 103 -

7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 (M⁺+1)

実施例 98: N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml)、トリエチルアミン (0.2ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (24μl) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を31mg、収率47%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.29-1.46 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.11 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2.3Hz, 8.5Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 (M⁺+1)

実施例 99: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-3-メチルアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (23μl) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を59mg、収率79%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.07

- 104 -

- 8.14 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.03-9.05 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 467 ($M^+ + 1$)

実施例100: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-3-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-3-メチルアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (22 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を 42mg、収率 58% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 2.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 7.10-7.14 (m, 3H), 7.35 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.43 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.49 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 449 ($M^+ + 1$)

実施例101: N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-3-メチルフェニル}-N'-(2-メトキシフェニル)ウレア

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-3-メチルアニリン (50mg) をクロロホルム (3ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (26 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を 41mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 2.07 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.35 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.5Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 461 ($M^+ + 1$)

- 105 -

実施例 102 : N- { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-メチルフェニル } -N' -プロピルウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にプロピルアミン (20 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 47 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0. 90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1. 42-1. 51 (m, 2H), 2. 21 (s, 3H), 3. 04-3. 09 (m, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 53 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7. 02 (dd, $J=2.7$ Hz, 8. 8 Hz, 1H), 7. 08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 54 (s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8. 53 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 397 (M^++1)

実施例 103 : N-ブチル-N' - { 4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-メチルフェニル } ウレア

4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0. 2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。次にブチルアミン (24 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 37 mg、収率 56 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0. 92 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1. 31-1. 48 (m, 4H), 2. 21 (s, 3H), 3. 08-3. 13 (m, 2H), 3. 97 (s, 3H), 3. 99 (s, 3H), 6. 50 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 7. 02 (dd, $J=2.7$ Hz, 8. 8 Hz, 1H), 7. 08 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 54 (s,

- 106 -

1 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 7. 8 6 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 411 (M^++1)

実施例 104: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル} ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2, 4-ジフルオロフェニルイソシアナート (23 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2. 2 9 (s, 3 H), 3. 9 8 (s, 3 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 7. 0 3-7. 1 1 (m, 2 H), 7. 1 6 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H), 7. 2 9-7. 3 5 (m, 1 H), 7. 3 8 (s, 1 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 7. 8 7-7. 9 0 (m, 1 H), 8. 1 3-8. 1 9 (m, 1 H), 8. 3 6-8. 3 9 (m, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 8. 9 2-8. 9 5 (m, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 467 (M^++1)

実施例 105: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、p-フルオロフェニルイソシアナート (22 μ l) を加えて、一晩加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2. 2 8 (s, 3 H), 3. 9 8 (s, 3 H), 3. 9 9 (s, 3 H), 7. 0 8-7. 1 5 (m, 4 H), 7. 3 8 (s, 1 H), 7. 4 7-7. 5 0 (m, 2 H), 7. 5 5 (s, 1 H), 7. 8 4-7. 8 8 (m, 1 H), 7. 9 8 (s, 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H), 9. 0 3-9. 0 5 (m, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 449 (M^++1)

実施例 106: N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]

- 107 -

- 2-メチルフェニル} -N' - (2-メトキシフェニル) ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-メチルアニリン (50 mg) をクロロホルム (3 ml) に溶解した後、2-メトキシフェニルイソシアナート (26 μ l) を加えて、一晚加熱還流した。析出した結晶を濾取、洗浄し、表題の化合物を70 mg、収率95%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.29 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.87-6.97 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 7.08 (dd, J=2.9 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.61-8.62 (m, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 461 (M⁺+1)

実施例107: N- {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-ニトロフェニル} -N' - プロピルウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] - 2-ニトロアニリン (50 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (43 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にプロピルアミン (18 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を24 mg、収率38%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.06-3.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 428 (M⁺+1)

実施例108: N-ブチル-N' - {4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリ

- 108 -

ニル) オキシ]-2-ニトロフェニル] ウレア

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-ニトロアニリン (50 mg) をクロロホルム (10 ml)、トリエチルアミン (0.2 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (43 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にブチルアミン (22 μ l) を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を15 mg、収率23%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.30-1.49 (m, 4H), 3.10-3.15 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (br, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.68 (dd, $J=2.9$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 442 ($M^+ + 1$)

実施例 109: N-[2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル]-N-メトキシメチル-N'-プロピルウレア

N-[2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア (100 mg) を無水テトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60 wt%, 88 mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にクロロメチルメチルエーテル (67 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を18 mg、収率18%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 0.89 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.46-1.55 (m, 2H), 3.20 (br, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.54 (br, 2H), 7.29 (dd, $J=2.7$ Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.50 (d,

- 109 -

 $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 8.66 (s, 1H)質量分析値 (ESI-MS, m/z): 461 ($M^+ + 1$)

実施例 110: N-アセチル-N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (100mg) を無水テトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60wt%, 88mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次に塩化アセチル (63 μ l) を加えて、さらに室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/アセトンで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を27mg、収率26%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.98 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.50-7.51 (m, 2H), 8.63 (s, 1H), 9.08 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 459 ($M^+ + 1$)

実施例 111: N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N-メチル-N-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン (56mg) をクロロホルム (4ml)、トリエチルアミン (0.3ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (50mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次にN-メチルプロピルアミン (26 μ l) を加えて、さらに室温で1時間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を42mg、収率58%で得た。

 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 0.99 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$

- 110 -

z, 3H), 1.64–1.74 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.34 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 (M^++1)

実施例 112: N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-エチル-N-プロピルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (80 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (72 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次に N-エチルプロピルアミン (44 μ l) を加えて、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を 40 mg、収率 37% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.69–1.74 (m, 2H), 3.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.02 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.9$ Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 (M^++1)

実施例 113: N' - {2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジプロピルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (100 mg) をクロロホルム (3 ml)、トリエチルアミン (0.3 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (90 mg) を加えて室温で 15 分間攪拌した。次にジプロピルアミン (62 μ l) を加えて、さらに室温で

- 111 -

30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を48mg、収率35%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.99 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 1.66–1.76 (m, 4H), 3.32 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 4H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 7.31 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.43 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 459 ($M^+ + 1$)

実施例114: N-ブチル-N' - {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N-メチルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (80mg) をクロロホルム (3ml)、トリエチルアミン (0.3ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (72mg) を加えて室温で15分間攪拌した。次にN-メチルブチルアミン (43 μ l) を加えて、さらに室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をヘキサンで洗浄し、表題の化合物を26mg、収率24%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 0.99 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.38–1.43 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.40 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.3 Hz , 1H), 7.31 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 445 ($M^+ + 1$)

実施例115: N' - {2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N- (4-クロロフェニル) -N-メチルウレア

- 112 -

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン(80mg)をクロロホルム(3ml)、トリエチルアミン(0.3ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(72mg)を加えて室温で15分間攪拌した。次に4-クロロ-N-メチルアニリン(35 μ l)を加えて、さらに30分間加熱還流した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、溶媒を留去して得られた結晶をエーテルで洗浄し、表題の化合物を83mg、収率69%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 3.36 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.17 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.48-7.50 (m, 3H), 8.41 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 499 (M⁺+1)

実施例116: N'-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N,N-ジエチルウレア

2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]アニリン(50mg)をクロロホルム(2ml)、トリエチルアミン(0.5ml)に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン(48mg)を加えて室温で30分間攪拌した。次にジエチルアミン(0.5ml)を加えて、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37mg、収率93%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (t, J=7.1Hz, 6H), 3.44 (q, J=7.1Hz, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 7.16 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.48 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.81 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 431 (M⁺+1)

実施例117: N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N,N-ジエチルウレア

- 113 -

ル) オキシ] フェニル}-N'-メチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に-78度に冷却し、メチルアミン塩酸塩 (130 mg) を加えそのまま昇温し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を41 mg、収率70%で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.68 (d, J=4.4 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.21 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 389 (M⁺+1)

実施例118: N'-{2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル}-N, N-ジメチルウレア

2-クロロ-4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] アニン (50 mg) をクロロホルム (2 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) に溶解した後、クロロホルムに溶解したトリホスゲン (48 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。次に-78度に冷却し、ジメチルアミン塩酸塩 (250 mg) を加えそのまま昇温し、さらに室温で一晩攪拌した。反応液にメタノールを加え、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33 mg、収率53%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.11 (s, 6H), 4.12 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 7.05 (s, 1H), 7.17 (dd, J=2.4 Hz, 9.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.46 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 403 (M⁺+1)

- 114 -

実施例 119 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノ
プロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ} フェニル) -N'-プロピルウレア

N-(2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル) -N'-プロピルウレア (75 mg)、炭酸カリウム (51 mg)、1,3-ジプロモプロパン (76 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} -2-クロロフェニル) -N'-プロピルウレアを74 mg、収率78%で得た。得られた中間体 (74 mg)、炭酸カリウム (51 mg)、モルホリン (130 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を49 mg、収率63%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.89 (t, J=7.44 Hz, 3H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.97 (t, J=6.83 Hz, 1H), 2.33-2.49 (m, 4H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.52-3.68 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.32 (t, J=5.89 Hz, 1H), 6.98 (t, J=5.49 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=2.68, 9.03 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.46 (d, J=2.68 Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.81 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.18 (d, J=9.27 Hz, 1H), 8.54 (d, J=4.39 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 529 (M⁺)

実施例 120 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノ
エトキシ)-4-キナゾリニル] オキシ} フェニル) -N'-プロピルウレア

N-(2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)

- 115 -

オキシ] フェニル} -N'-プロピルウレア (72 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブロモエタン (62 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} -2-クロロフェニル) -N'-プロピルウレアを40 mg、収率45%で得た。得られた中間体 (45 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、モルホリン (80 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を42 mg、収率56%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.89 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.43-1.49 (m, 2H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.66 (bs, 1H), 2.79 (t, $J=5.86$ Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 4H), 3.53 (m, 1H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.31 (t, $J=5.85$ Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.46-7.47 (m, 1H), 7.55 (d, $J=12.69$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J=5.37$ Hz, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M^++1)

実施例121: N-(2-クロロ-4-{[7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} フェニル) -N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-{[7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} フェニル} -N'-プロピルウレア (55 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、3-ブロモ-1-プロパノール (62 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた

- 116 -

残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を25mg、収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.44\text{Hz}$, 3H), 1.24 (bs, 1H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.97 (t, $J=6.22\text{Hz}$, 2H), 3.06~3.11 (m, 2H), 3.56-3.71 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 6.99 (t, $J=5.62\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=2.68, 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.68\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.03\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 461 (M^++1)

実施例122: N-(2-クロロ-4-[[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (50mg)、炭酸カリウム (30mg)、エチレンブromヒドリン (44 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12mg、収率22%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.44\text{Hz}$, 3H), 1.42-1.49 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 2H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.22 (t, $J=4.64\text{Hz}$, 2H), 4.98 (t, $J=5.37\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, $J=5.37\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=2.69\text{Hz}, 9.03\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.48 (d, $J=2.68\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s,

- 117 -

1H), 8.05 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 447 (M^++1)

実施例 123: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 65mg、収率 66% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.96 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.53-1.64 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.3$ Hz, 12.9 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.63 (d, $J=6.1$ Hz, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 494 (M^++1)

実施例 124: N-[2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-[(5-モルホリノペンチル)オキシ]-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (70mg), 炭酸カリウム (30mg), ペンタメチレンプロマイド (80 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-[4-[(7-(5-ブ

- 118 -

ロモペンチル) オキシ} - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] - 2 - クロロフェニル] - N' - プロピルウレアを 43 mg、収率 46 % で得た。得られた中間体 (43 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、モルホリン (70 μ l) を N,N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 68 % で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.71 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 2.28 (t, $J=7.20$ Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 3.08 - 3.14 (m, 5H), 3.29 ~ 3.30 (m, 5H), 3.47 (bs, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.86 - 3.90 (m, 2H), 4.36 (t, $J=4.65$ Hz, 3H), 4.46 (t, $J=4.76$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.99 (t, $J=6.34$ Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.02 (dd, $J=2.68$ Hz, 9.27 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.27 (d, $J=2.68$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.00 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 9.35 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 559 ($M^+ + 1$)

実施例 125: N - {2 - クロロ - 4 - [(6 - メトキシ - 7 - [(5 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ペンチル) オキシ] - 4 - キナゾリニル) オキシ]フェニル} - N' - プロピルウレア

トリアゾール (0.41 ml)、1 - ブロモ - 5 - クロロペンタン (1.0 ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10 mg)、および 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) をアセトン (10 ml) に溶解し、50°C で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (390 mg) を得た。

原料 (N - {2 - クロロ - 4 - [(7 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ]フェニル} - N' - プロピルウレア, 80 mg), 炭酸カリウム (1

- 119 -

38mg)、前述の中間体(52mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し120℃で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表題の化合物を41mg、収率38%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.96 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.90-2.08 (m, 4H), 3.24 (dd, J=7.1Hz, 12.9Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.17 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.44 (t, J=7.3Hz, 2H), 4.88-4.94 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 540 (M⁺+1)

実施例126: N' - (2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル) - N, N-ジエチルウレア

原料(N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} - N, N-ジエチルウレア、83mg)、炭酸カリウム(138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩(49mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをHPLCにて精製し、表題の化合物を57mg、収率56%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.26 (t, J=7.3Hz, 6H), 3.41 (q, J=7.1Hz, 4H), 4.08 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.14 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.

- 120 -

0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.9$ Hz, 2H)
 質量分析値 (ESI-MS, m/z): 508 (M^++1)

実施例 127: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(4-モルホリノ
 ブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)
 オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (70 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、
 ペンタメチレンブロミド (80 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (5
 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水
 を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧
 下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(4-ブ
 ロモブトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェ
 ニル)-N'-プロピルウレアを 43 mg、収率 46% で得た。得られた中間体
 (43 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、モルホリン (40 μ l) を N,N-ジメチ
 ルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して
 得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。
 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをク
 ロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製
 し、表題の化合物を 23 mg、収率 53% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.56-1.62 (m, 13H), 2.00-2.08 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.24 (m, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.03$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 545 (M^++1)

実施例 128: N-[2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-[2-(4-メチ
 ルピペラジノ)エトキシ]-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル]-N'-プロ
 ピルウレア

- 121 -

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (60 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブromoエタン (70 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを46 mg、収率62%で得た。得られた中間体 (46 mg)、炭酸カリウム (20 mg)、N-メチルピペラジン (50 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を24 mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99 (t, $J=7.32\text{ Hz}$, 3H), 1.61-1.64 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.00-3.16 (m, 4H), 3.25-3.16 (m, 4H), 3.25-3.29 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.27-4.35 (m, 2H), 4.78-4.83 (m, 2H), 5.33 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.68\text{ Hz}$, 9.03 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.27\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 530 (M^++1)

実施例 129: N-{2-クロロ-4-[(7-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (65 mg)、炭酸カリウム (30 mg)、1,2-ジブromoエタン (30 μ l) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、

- 122 -

クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-[[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを36mg、収率45%で得た。得られた中間体(36mg)、炭酸カリウム(30mg)、N-メチルエタノールアミン(30 μ l)をN,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を21mg、収率55%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.98 (t, J=7.32Hz, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.94 (bs, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.07-4.15 (m, 4H), 4.76 (m, 4H), 5.35 (s, 3H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.03Hz, 1H), 8.64 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 504 (M⁺+1)

実施例130: N-[2-クロロ-4-((6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア(75mg)、炭酸カリウム(30mg)、1,3-ジブロモプロパン(75 μ l)をN,N-ジメチルホルムアミド(4ml)に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-[[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを50mg、収率52%で得た。得られた中間体(30mg)、炭酸カリウム(20mg)、N-メチルピペラジン(40 μ l)をN,

- 123 -

N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 20 mg、収率 63% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.99 (t, $J=7.32$ Hz, 3H), 1.58–1.62 (m, 2H), 2.25–2.50 (m, 3H), 2.70–2.85 (m, 3H), 2.92–2.98 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 4.83 (m, 3H), 5.34 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.21 (dd, $J=2.68$, 9.03 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.27$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 544 (M^++1)

実施例 131: N' - [2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キナゾリニル} オキシ) フェニル]-N, N-ジエチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N, N-ジエチルウレア、83mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (59mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80°C で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体とトリエチルアミン (0.027ml) のクロロホルム (1ml) 溶液に、0°C でトリホスゲン (90mg) を加えて、30 分間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却した後、ジエチルアミン (0.044ml) を滴下して加え、2 時間かけて室温まで昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 30 mg、収率 29%

- 124 -

で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.26 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 3.41 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.53 (t, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.38 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

実施例 132: 3-[4-(3-クロロ-4-[(ジエチルアミノ)カルボニル]アミノ]フェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシ]プロピル-N, N-ジエチルカーバメイト

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} -N, N-ジエチルウレア、83mg), 炭酸カリウム (138mg), 3-ブロモ-1-プロパノール (0.027ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80°C で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体とトリエチルアミン (0.027ml) のクロロホルム (1ml) 溶液に、0°C で トリホスゲン (90mg) を加えて、30 分間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却した後、ジエチルアミン (0.044ml) を滴下して加え、2 時間かけて室温まで昇温した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 19mg、収率 17% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.04 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 6H), 1.22 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H), 3.09 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 3.36 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 4H), 3.75 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.33

- 125 -

(d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

実施例 133 : N-[2-クロロ-4-({6-メトキシ-7-[3-(4-ピリジルチオ)プロポキシ]-4-キナゾリニル}オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-([7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 4-メルカプトピリジン (22mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 60mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 3.11-3.24 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.25 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 554 ($M^+ + 1$)

実施例 134 : N-{2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-{3-[(1-メチル-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)チオ]プロポキシ}-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-([7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 5-メルカプト-1-テトラゾール (23mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄

- 126 -

し、表題の化合物を71mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.51–1.56 (m, 2H), 2.39–2.48 (m, 2H), 3.17–3.23 (m, 2H), 3.56 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.27 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.75–4.82 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 559 (M^++1)

実施例135: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (500mg), 炭酸カリウム (857mg), 1,3-ジブromopropan (0.5ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-ブタノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-([7-(3-ブromoproポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを451mg、収率71%で得た。N-(4-([7-(3-ブromoproポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (70mg), 炭酸カリウム (54mg), ピペリジン (39ul) をN,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率50%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.98 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H),

- 127 -

1. 46 (br, 2H), 1. 54-1. 66 (m, 8H), 2. 15 (br, 2H), 2. 44 (br, 2H), 2. 55 (br, 2H), 3. 20-3. 30 (m, 2H), 4. 04 (s, 3H), 4. 27 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4. 77 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6. 65 (s, 1H), 7. 17 (dd, $J=2.7$ Hz, 9. 0 Hz, 1H), 7. 32 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 33 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 8. 24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 61 (s, 1H)

実施例 136 : N-[2-クロロ-4-((7-メトキシ-6-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

(N-{2-クロロ-4-[(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (500 mg)、炭酸カリウム (857 mg)、1, 3-ジブロモプロパン (0. 5 ml) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で 3 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-[[6-(2-ブロモエトキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを 451 mg、収率 71% で得た。N-(4-[[6-(2-ブロモエトキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (50 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、N-メチルピペラジン (50 μ l) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 20 mg、収率 44% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0. 98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1. 56-1. 65 (m, 2H), 1. 77 (br, 4H), 2. 31 (s, 3H), 2. 53 (br, 2H), 2. 71 (br, 2H), 2. 97 (t, $J=6.$

- 128 -

1 Hz, 3H), 3.24–3.29 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.83 (br, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 529 ($M^+ + 1$)

実施例 137: N-[2-クロロ-4-{(7-メトキシ-6-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル)オキシ}フェニル]-N'-プロピルウレア

(N-{2-クロロ-4-[(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア (500 mg)、炭酸カリウム (857 mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.5 ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-{[6-(3-ブロモプロポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレアを 451 mg、収率 71% で得た。N-(4-{[6-(3-ブロモプロポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (50 mg)、炭酸カリウム (40 mg)、N-メチルピペラジン (50 μ l) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 20 mg、収率 44% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.98 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.58–1.64 (m, 2H), 1.71 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.53 (br, 2H), 2.71 (br, 2H), 2.11–2.17 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.59–2.62 (m, 2H), 3.24–3.

- 129 -

2.9 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.6$ Hz, 2H),
 4.80 (br, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=2.7$ Hz,
 9.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.52
 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 543 ($M^+ + 1$)

実施例 138: N-(2-クロロ-4-{[7-メトキシ-6-(2-ピリジル
 メトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(6-ヒドロキシ-7-メトキシ-4-キナ
 ゾリニル) オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム
 (138mg), 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチル
 ホルムアミド (1ml) に溶解し 120°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、
 クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを酢酸エチルで洗浄し、表題の
 化合物を 54mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.91 (t, $J=7.6$ Hz, 3H),
 1.51-1.58 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 4.02 (s,
 3H), 4.69 (br, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.57 (s, 1H),
 7.08 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m,
 2H), 7.53-7.55 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 1H), 8.
 15 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.55-8.57 (m, 2H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 494 ($M^+ + 1$)

実施例 139: N-(2-クロロ-4-{[7-メトキシ-6-(3-モルホリ
 ノプロボキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレ
 ア

原料 (N-(4-{[6-(3-プロボキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリ
 ニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア, 54mg), 炭酸
 カリウム (138mg), モルホリン (0.017ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1
 ml) に溶解し 120°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム
 -プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

- 130 -

減圧下溶媒を留去して得られた残さを酢酸エチルで洗浄し、表題の化合物を42mg、収率77%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.47–1.59 (m, 4H), 1.88–2.00 (m, 2H), 2.35–2.48 (m, 4H), 3.20 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.62–3.74 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.15 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 4.74–4.80 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.24 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 530 ($M^+ + 1$)

実施例140: N-{2-クロロ-4-[6-{3-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ}プロポキシ]-7-メトキシ-4-キナゾリニル}オキシフェニル}-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-[6-(3-ブロモプロポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、51mg)、炭酸カリウム (68mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (15mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を25mg、収率48%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.95 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.53–1.62 (m, 2H), 2.08–2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.58 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.21–3.26 (m, 2H), 3.60 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 5.06 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1Hz), 6.79 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.27–7.28 (m, 2H), 7.48 (s, 1

- 131 -

H), 8.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

実施例 141: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(2-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 81mg、収率 82% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1$ Hz, 12.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.75-4.82 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 6.46 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.9$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.56 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J=2.0$ Hz, 7.8 Hz, 1H), 8.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 (M^++1)

実施例 142: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 3-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 70mg、収率 71% で得た。

- 132 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.54–1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.82–4.90 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J=4.9\text{ Hz}$, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.58 (d, $J=3.2\text{ Hz}$, 1H), 8.75 (s, 1H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 (M^++1)

実施例 143: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを HPLC にて精製し、表題の化合物を 71mg、収率 71% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.54–1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.86–4.92 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.48 (d, $J=4.7\text{ Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, $J=2.9\text{ Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H).

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 493 (M^++1)

実施例 144: N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(2-モルホリ

- 133 -

ノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、100mg)、炭酸カリウム (172mg)、1,2-ジブロモエタン (0.086ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N-(4-[(7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.17ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を70mg、収率54%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.50-1.59 (m, 2H), 2.57 (t, J=4.6 Hz, 4H), 2.88 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.68 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, J=5.9 Hz, 2H), 4.98 (t, J=5.3 Hz, 2H), 6.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.74 (br, 1H), 7.03 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 515 (M⁺+1)

実施例145: N-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリル]オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エチル 4-メ

- 134 -

チルー 1-ベンゼンスルフォナート (59 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し 120℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム-メタノールで展開した HPLC にて精製し、表題の化合物を 92 mg、収率 92% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.52 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.81 (br, 1H), 4.93 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H)
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 497 (M⁺+1)

実施例 146: N-[2-クロロ-4-((7-[2-(1H-1-イミダゾリル)エトキシ]-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80 mg)、炭酸カリウム (138 mg)、2-(1H-1-イミダゾリル)エチル 4-メチルー 1-ベンゼンスルフォナート (59 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し 120℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム-メタノールで展開した HPLC にて精製し、表題の化合物を 81 mg、収率 82% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 7.1 Hz, 12.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.88-4.

- 135 -

9.4 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 496 ($M^+ + 1$)

実施例 147: N-(2-クロロ-4-{[7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-{(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ}フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 3-ブロモ-1-プロパノール (0.027ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 94mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.45-1.62 (m, 2H), 2.09-2.18 (m, 2H), 3.21 (dd, $J=7.1$ Hz, 12.9 Hz, 2H), 3.87 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.31 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.81-4.87 (m, 1H), 6.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

実施例 148: N-[2-クロロ-4-{(6-メトキシ-7-[2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリル]オキシ}フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア, 50mg), 炭酸カリウム (138mg), 1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に

- 136 -

水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 54mg、収率 100% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.49-1.62 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.35-2.70 (m, 2H), 2.90 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.21 (dd, $J=7.3\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.26 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.75-4.85 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 528 ($M^+ + 1$)

実施例 149: N-(2-クロロ-4-[[7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-ブロモエタノール (0.021ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 80mg、収率 90% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 3.25 (dd, $J=7.1\text{Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.07 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.28 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.25 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H)

- 137 -

実施例 150 : N- (2-クロロ-4-[(7- (2-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]エトキシ) -6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル) -N'-プロピルウレア

原料 (N- (4- [(7- (2-ブロモエトキシ) -6-メトキシ-4-キノリル]オキシ) -2-クロロフェニル) -N'-プロピルウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、2- (メチルアミノ) エタノール (0.040ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を53mg、収率106%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.97 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.69 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.00 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.26 (dd, J=7.1Hz, 12.7Hz, 2H), 3.64 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.26 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.66-4.69 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.09 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.24 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 503 (M⁺+1)

実施例 151 : N- (2-クロロ-4- [(6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル]オキシ) フェニル) -N'-プロピルウレア

原料 (N- (4- [(7- (3-プロモプロポキシ) -6-メトキシ-4-キノリル]オキシ) -2-クロロフェニル) -N'-プロピルウレア、52mg)、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.044ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を23mg、収率44%で得た。

- 138 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.49–1.60 (m, 2H), 2.02–2.11 (m, 2H), 2.40–2.47 (m, 4H), 2.52 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.21 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 3.62–3.69 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.20 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.70–4.78 (m, 1H), 6.41 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz, 1H), 7.15 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

実施例 152: N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-{[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリル}オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-プロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、52mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を41mg、収率76%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.92 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.49–1.64 (m, 2H), 2.02–2.10 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.30–2.56 (m, 8H), 2.52 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.20 (dd, $J=7.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.19 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.83–4.92 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.9\text{ Hz}$, 9.3 Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 542 (M^++1)

- 139 -

実施例 153 : N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]-4-キノリル)オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

トリアゾール(0.41ml)、1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.79ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (327mg) を得た。

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg)、前述の中間体 (43mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を54mg、収率52%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.97 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 3.26 (dd, J=7.1Hz, 13.2Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.15 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.69 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.08 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 511 (M⁺+1)

実施例 154 : N-[2-クロロ-4-([7-[3-(1H-1-イミダゾリル)プロポキシ]-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア

- 140 -

イミダゾール(680mg)、1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.79ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体 (1-(3-クロロプロピル)-1H-イミダゾール、525mg) を得た。

原料 (N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、前述の中間体 (42mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を23mg、収率23%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.91 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 3.20 (d, J=6.8Hz, 12.9Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.21 (t, J=6.8Hz, 2H), 6.39 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 8.22 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.4Hz, 1H)

実施例155: N-{2-クロロ-4-[(7-{2-[ジ(2-ヒドロキシエチル) アミノ]エトキシ}-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、

- 141 -

クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を46mg、収率92%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.92 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 2.74 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.04 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.60 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.17 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 6.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.04 (dd, $J=2.4\text{Hz}$, 8.8Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

実施例156: N-[2-クロロ-4-[(7-{3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-[(7-(3-プロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア, 52mg), 炭酸カリウム (138mg), ジエタノールアミン (53mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を41mg、収率82%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.89 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H), 1.46-1.56 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.63 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 2.69 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.19 (dd, $J=7.1\text{Hz}$, 13.2Hz, 2H), 3.60 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.32 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 5.27-5.35 (m, 1H), 6.37 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.01 (dd, $J=2.9\text{Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.19

- 142 -

(d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)質量分析値 (ESI-MS, m/z): 547 (M^++1)

実施例 157: N-[2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア、52mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 51mg、収率98%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.91 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.45-1.59 (m, 2H), 2.05 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.51 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.20 (dd, $J=6.8\text{ Hz}$, 12.9Hz, 2H), 3.57 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.22 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 5.00-5.08 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.426 (s, 1H), 7.433 (s, 1H), 8.19 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 517 (M^++1)

実施例 158: N-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブトキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア

トリアゾール(0.41ml)、1-ブロモ-4-クロロブタン (0.93ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10mg)、および 3M 水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、

- 143 -

クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体（1-（4-クロロブチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール、314mg）を得た。

原料（N-〔2-クロロ-4-〔（7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル）オキシ〕フェニル〕-N'-プロピルウレア、80mg）、炭酸カリウム（138mg）、前述の中間体（48mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を42mg、収率40%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 3.26 (dd, J=6.6Hz, 13.2Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.20 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.55 (t, J=7.1Hz, 2H), 5.00-5.06 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.08 (dd, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.1Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 525 (M⁺+1)

実施例159: N-〔2-クロロ-4-〔（6-メトキシ-7-〔5-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ペンチル〕オキシ〕-4-キノリル〕オキシ〕フェニル〕-N'-プロピルウレア

トリアゾール(0.41ml)、1-ブロモ-5-クロロペンタン（1.0ml）、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（10mg）、および3M水酸化ナトリウム水溶液（1ml）をアセトン（10ml）に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精

- 144 -

製し、中間体（1-（5-クロロベンチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール、390mg）を得た。

原料（N-〔2-クロロ-4-〔（7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル）オキシ〕フェニル〕-N'-プロピルウレア、80mg）、炭酸カリウム（138mg）、前述の中間体（51mg）をN,N-ジメチルホルムアミド（1ml）に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール（3/1）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を33mg、収率31%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.92 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.85-2.03 (m, 4H), 3.21 (dd, J=6.6Hz, 13.2Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.11 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.38 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.86-4.94 (m, 1H), 6.41 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.03 (dd, J=2.4Hz, 9.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.20 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.41 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 539 (M⁺+1)

実施例160: N-〔2-クロロ-4-〔（7-〔4-（1H-1-イミダゾリル）ブトキシ〕-6-メトキシ-4-キノリル〕オキシ〕フェニル〕-N'-プロピルウレア

イミダゾール(680mg)、1-ブロモ-4-クロロブタン (0.93ml)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (10mg)、および3M水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) をアセトン (10ml) に溶解し、50℃で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルムで展開するクロマトグラフィーにより精製し、中間体（1-（4-クロロブチル）-1H-イミダゾール、756mg）を得た。

- 145 -

原料 (N- {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル} -N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、および前述の中間体 (48mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し80℃で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム / メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を29mg、収率28%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H), 1.54-1.65 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 3.25 (dd, J=6.8Hz, 12.7Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.1Hz, 2H), 5.08-5.16 (m, 1H), 6.46 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.08 (dd, J=2.9Hz, 9.3Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.26 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.4Hz, 1H)

実施例161: N- (2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (4-ピリジルメトキシ) -4-キナゾリニル]オキシ) フェニル) -N'- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N'- {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N'- (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (41mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を50mg、収率52%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.03 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.

- 146 -

4.7 (s, 1H), 7.50 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.09–8.18 (m, 1H), 8.19 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)

実施例 162: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N' - (2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、100mg)、炭酸カリウム (857mg)、1,2-ジブロモエタン (0.085ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N-(4-{[7-(2-ブロモエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.05ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を57mg、収率46%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.54–2.63 (m, 4H), 2.85–2.94 (m, 2H), 3.66–3.73 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.25–4.32 (m, 2H), 6.77–6.88 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.257 (s, 1H), 7.264 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.90–7.99 (m, 1H), 8.22 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

- 147 -

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 586 ($M^+ + 1$)

実施例 163: N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、59mg)、炭酸カリウム (857mg)、モルホリン (0.043ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を53mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.43-2.57 (m, 4H), 2.56 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.68-3.75 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.79-6.91 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.61 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 600 ($M^+ + 1$)

実施例 164: N-[2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、59mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を58mg、収率95%で得た。

- 148 -

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.01–2.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.23–2.80 (m, 8H), 2.51 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.20 (t, J=7.2 Hz, 2H), 6.73–6.87 (m, 2H), 7.13 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.91–8.00 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)

実施例 165: N-{2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ]プロポキシ} -6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]フェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N- (4- {[7- (3-ブromoproポキシ) -6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ} -2-クロロフェニル) -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア, 59mg), 炭酸カリウム (138mg), 2- (メトリアミノ) エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え, クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し, 表題の化合物を58mg、収率100%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.06–2.16 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.57 (t, J=5.1 Hz, 2H), 2.65 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.63 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.28 (t, J=6.1 Hz, 2H), 6.79–6.91 (m, 2H), 7.18 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.96–8.06 (m, 2H), 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 588 (M⁺+1)

実施例 166: N-[2-クロロ-4- ((6-メトキシ-7-[2- (4-メチルピペラジノ) エトキシ]-4-キノリル) オキシ) フェニル]-N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

原料 (N- (4- {[7- (2-ブromエトキシ) -6-メトキシ-4-キノ

- 149 -

リル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、50mg)、炭酸カリウム(138mg)、1-メチルピペラジン(0.055ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を48mg、収率93%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.31 (s, 3H), 2.40-2.75 (m, 8H), 2.95 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.31 (t, J=5.9Hz, 2H), 6.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.85-6.96 (m, 3H), 7.12 (d-d, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.94-8.03 (m, 1H), 8.25 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H)

実施例167: N-{2-クロロ-4-[(7-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エトキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

原料(N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、50mg)、炭酸カリウム(138mg)、2-(メチルアミノ)エタノール(0.040ml)をN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を48mg、収率97%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.44 (s, 3H), 2.71 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.02 (t, J=5.6Hz, 4H), 3.66 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.27 (t, J=5.6Hz, 2H), 6.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.80-6.93 (m, 2H), 7.11 (d-d, J=2.7Hz, 9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.

- 150 -

2.5 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H)

実施例 168 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-モルホリ
ノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフル
オロフェニル)ウレア

原料 (N-(4-{[7-(3-プロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キノ
リル]オキシ}-2-クロロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニ
ル)ウレア、50mg)、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.044ml) を N,
N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合
物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無
水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗
浄し、表題の化合物を32mg、収率64%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.
43-2.51 (m, 4H), 2.56 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.68
-3.74 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, J=6.6 Hz,
2H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H),
7.06 (s, 1H), 7.12 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H),
7.22 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.47 (s,
1H), 7.95-8.04 (m, 1H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H),
8.48 (d, J=5.4 Hz, 1H)

実施例 169 : N-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(3-ピリジル
メトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロ
フェニル)ウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)
オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (55mg)、
炭酸カリウム (31mg)、3-ピコリルクロリド塩酸塩 (22mg) を N,
N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し、80度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去
して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出
した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得
られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を30mg、収率48%で得た

- 151 -

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.03 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.77–6.88 (m, 2H), 7.10–7.16 (m, 2H), 7.31–7.35 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03–8.10 (m, 1H), 8.32 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=3.9\text{ Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H)

実施例 170: N-[2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エトキシ]-4-キノリル] オキシ) フェニル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

N-[2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]フェニル]-N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア (55mg)、炭酸カリウム (31mg)、2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルホナート (36mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、80度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を46mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.02 (s, 3H), 4.53 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 2H), 4.95 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.83–6.92 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0 Hz , 1H), 7.16 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.01–8.07 (m, 1H), 8.29 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

実施例 171: N-(2-メトキシ-4-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ] フェニル)-N'-プロピルウレア

- 152 -

N-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-プロピルウレア (100 mg)、炭酸カリウム (138 mg)、1, 3-ジブロモプロパン (56 mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した得られた残さに水を加え、クロロホルム/2-プロパノール (4/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N-(4-[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ-2-メトキシフェニル)-N'-プロピルウレアを53 mg、収率41%で得た。N-(4-[[6-(3-ブロモプロポキシ)-7-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ]-2-クロロフェニル)-N'-プロピルウレア (50 mg)、炭酸カリウム (60 mg)、N-メチルピペラジン (100 μ l) をN, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し室温で16時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.97 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.56-1.60 (m, 2H), 2.14 (br, 2H), 2.50 (br, 4H), 2.58 (br, 2H), 3.23-3.26 (m, 2H), 3.74 (br, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.62-4.64 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.79-6.85 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 526 ($M^+ + 1$)

実施例172: N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-(2-メトキシ-4-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ] フェニル) ウレア

N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ]-2-メトキシフェニルウレア (375 mg)

- 153 -

g)、炭酸カリウム (442mg)、1, 3-ジブロモプロパン (242mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した得られた残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、N- {4- [7- (3-ブロモプロポキシ) -6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ-2-メトキシフェニル} -N' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレアを210mg、収率45%で得た。N- (4- {[6- (3-ブロモプロポキシ) -7-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} -2-クロロフェニル} -N' -プロピルウレア (130mg)、トリエチルアミン (0.5ml)、モルホリン (0.5ml) をN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を81mg、収率62%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.97-2.00 (m, 2H), 2.39 (br, 4H), 2.49-2.51 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.25 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.27-4.31 (m, 2H), 4.62-4.64 (m, 1H), 6.84 (dd, J=2.7Hz, 8.8Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 596 (M⁺ + 1)

実施例173: N- (2-メトキシ-4- {[6-メトキシ-7- (3-モルホリノプロポキシ) -4-キノリル] オキシ} フェニル) -N' -プロピルウレア

原料 (N- {4- [(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-メトキシフェニル} -N' -プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 1, 3-ジブロモプロパン (0.10ml) をN, N-ジメチルホルムアミド

- 154 -

(1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.040ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を74mg、収率71%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H), 1.52–1.69 (m, 2H), 2.06–2.15 (m, 2H), 2.43–2.49 (m, 4H), 2.55 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H), 3.23 (dd, $J=6.1\text{ Hz}$, 12.9 Hz, 2H), 3.67–3.72 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.24 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 6.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=2.4\text{ Hz}$, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

実施例174: N-(2-メトキシ-4-{[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-プロピルウレア

原料 (N-{4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メトキシフェニル}-N'-プロピルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (48mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を65mg、収率67%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.95 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H), 1.52–1.69 (m, 2H), 3.24 (dd, $J=7.3\text{ Hz}$, 12.9 Hz,

- 155 -

z, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.63-4.69 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.46 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.77 (dd, J=2.4Hz, 8.5Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.42 (d, J=6.1Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.43 (d, J=5.4Hz, 1H), 8.61 (d, J=6.1Hz, 2H)

実施例175: N-エチル-N'-(4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)ウレア

原料 (N-エチル-N'-(4-{[7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)ウレア, 76mg), 炭酸カリウム (138mg), 1,2-ジブromoエタン (0.085ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}-2,5-ジメチルフェニル)-N'-エチルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.044ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルム-ブロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を72mg、収率73%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.10 (t, J=7.3Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.53-2.59 (m, 4H), 2.88 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.66-3.71 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (t, J=5.9Hz, 2H), 4.73-4.82 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.23 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.1Hz, 1H)

- 156 -

実施例 176 : N-[4-({6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)
プロポキシ]-4-キノリル}オキシ)-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-プロ
ピルウレア

原料 (N-[4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-プロピルウレア, 80mg), 炭酸カリウム (138mg), 1, 3-ジブromopropan (0.10ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、中間体 (N-[4-[(7-(3-ブromoproポキシ)-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル]-N'-プロピルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg), 1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、エーテルで洗浄し、表題の化合物を 33mg、収率 31% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.50-1.58 (m, 2H), 2.07-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.33-2.70 (m, 10H), 3.21 (dd, J=7.3 Hz, 13.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.24 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.64-4.76 (m, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 6.27 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 536 (M⁺+1)

実施例 177 : N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-({6-メト
キシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-
キノリル}オキシ)-2, 5-ジメチルフェニル]ウレア

原料 (N-(2, 4-ジフルオロフェニル)-N'-[4-[(7-ヒドロキ

- 157 -

シー 6-メトキシ-4-キノリル) オキシ]-2, 5-ジメチルフェニル} ウレ
ア、93mg), 炭酸カリウム (138mg), 2-(1H-1, 2, 3-トリアゾ
ル-1-イル) エチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォナート (52mg) を
N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し 80℃で 5 時間攪拌した。反応混
合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を
無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さを、クロロホ
ルム/メタノールで展開する HPLC により精製し、表題の化合物を 33mg、収率
30% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.10 (s, 3H), 2.19 (s,
3H), 4.01 (s, 3H), 4.51 (t, J=4.9 Hz, 2H), 4.9
3 (t, J=5.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 6.28 (d, J=
5.1 Hz, 1H), 6.75-6.88 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.
36 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.73 (s,
1H), 7.99 (s, 1H), 8.08 (dd, J=9.3 Hz, 15.1 Hz, 1
H), 8.41 (d, J=5.1 Hz, 1H)

実施例 178: N'-(2-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホ
リノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ}フェニル)-N,N-ジメチルウ
レア

原料 (N'-(2-クロロ-4-{(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キ
ナゾリニル) オキシ}フェニル)-N,N-ジメチルウレア、80mg), 炭酸カリ
ウム (138mg), 1,2-ジブromoエタン (0.085ml) を N,N-ジメチルホルム
アミド (1ml) に溶解し室温で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロ
ロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで
乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N'
-(4-{[7-(2-ブromoエトキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オ
キシ}-2-クロロフェニル)-N,N-ジメチルウレア) を得た。中間体、炭
酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.043ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1
ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プ
ロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧

- 158 -

下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を72mg、収率72%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.58–2.66 (m, 4H), 2.90–2.98 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.70–3.79 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.29–4.37 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.24–7.26 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 502 ($M^+ + 1$)

実施例179: N' – (2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(4-モルホリノブトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル) – N, N-ジメチルウレア

原料 (N' – {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} – N, N-ジメチルウレア、80mg)、炭酸カリウム (138mg)、1,4-ジブromobutan (0.12ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' – (4-[[7-(4-ブromobutキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル) – N, N-ジメチルウレア) を得た。中間体、炭酸カリウム (138mg)、モルホリン (0.043ml) をN,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム／メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を47mg、収率44%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.67–1.77 (m, 2H), 1.93–2.03 (m, 2H), 2.39–2.50 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.64–3.75 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.21 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=2.7\text{Hz}$

- 159 -

z, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H)

実施例180: N' - (2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア、50mg), 炭酸カリウム (138mg), 4-クロロメチルピリジン塩酸塩 (49mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLCにより精製し、表題の化合物を37mg、収率60%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.07 (s, 6H), 4.07 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.15 (dd, J=2.7 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (d, J=6.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 480 (M⁺+1)

実施例181: メチル 2-([4-(3-クロロ-4-([(ジメチルアミノ)カルボニル]アミノ)フェノキシ)-6-メトキシ-7-キナゾリニル]オキシ)アセタート

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア、50mg), 炭酸カリウム (138mg), ブロモ酢酸エチル (49mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをクロロホルム/メタノールで展開するHPLC

- 160 -

により精製し、表題の化合物を37mg、収率60%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.07 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.18 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 1H)

実施例182: N' - [2-クロロ-4-((6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル)オキシ)フェニル]-N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} - N, N-ジメチルウレア、400mg), 炭酸カリウム (966mg), 1,3-ジブロモプロパン (0.51ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' - (4-[[7-(3-ブロモプロポキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ]-2-クロロフェニル) - N, N-ジメチルウレア) を398mg、収率78%で得た。中間体 (51mg)、炭酸カリウム (138mg)、1-メチルピペラジン (0.055ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を46mg、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.06-2.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30-2.60 (m, 10H), 3.07 (s, 6H), 4.02 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=2.7\text{Hz}$, 9.0Hz , 1H), 7.29 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 529 (M^++1)

- 161 -

実施例 183 : N' - {2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} -N, N-ジメチルウレア

原料 (N' - {2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル} -N, N-ジメチルウレア、400mg)、炭酸カリウム (966mg)、1,3-ジブロモプロパン (0.51ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、中間体 (N' - {4-[(7-{3-ブロモプロポキシ}-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]-2-クロロフェニル} -N, N-ジメチルウレア) を 398mg、収率 78% で得た。中間体 (51mg)、炭酸カリウム (138mg)、2-(メチルアミノ)エタノール (0.040ml) を N,N-ジメチルホルムアミド (1ml) に溶解し室温で18時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルム-プロパノール (3/1) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 49mg、収率 97% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.01-2.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.52 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.57 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.23 (t, J=6.6Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.7Hz, 9.3Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.31 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 504 (M⁺+1)

実施例 184 : N-(2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル)-N'-メチルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-メチルウレア (2.0g) を N,N-ジメチルホルムアミド (50ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (2.8g)、ピペリジ

- 162 -

ノプロパノール (0.9 g)、ジエチルアゾジカルボキシラート (1.9 g) を添加した。2時間室温で攪拌後、トリフェニルホスフィン (2.8 g)、ピペリジノプロパノール (0.6 g)、ジエチルアゾジカルボキシラート (1.9 g) を再び添加し、さらに10時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を650mg、収率25%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.37–1.43 (m, 2H), 1.43–1.53 (m, 4H), 1.96–2.00 (m, 2H), 2.29–2.50 (m, 6H), 2.68 (d, $J=4.6\text{ Hz}$, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 6.82–6.85 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=2.7\text{ Hz}$, 9.0Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 500 (M^++1)

実施例185: N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ] フェニル) -N'-エチルウレア

N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キナゾリニル) オキシ] フェニル} -N'-エチルウレア (2.7 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) に溶解し、トリフェニルホスフィン (3.6 g)、ピペリジノプロパノール (1.2 g)、ジエチルアゾジカルボキシラート (2.4 g) を添加した。2時間室温で攪拌後、トリフェニルホスフィン (3.6 g)、ピペリジノプロパノール (0.8 g)、ジエチルアゾジカルボキシラート (1.9 g) を再び添加し、さらに10時間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をクロロホルム/メタノール (20/1) で展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.5 g、収率42%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.08 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.38–1.41 (m, 2H), 1.47–1.53 (m, 4H), 1.95–2.00 (m, 2H), 2.31–2.46 (m, 6H), 3.10–3.17 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.23 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H),

- 163 -

6. 96 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7. 23 (dd, $J=2.7$ Hz, 9. 0 Hz, 1H), 7. 37 (s, 1H), 7. 47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 54 (s, 1H), 8. 02 (s, 1H), 8. 19 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8. 55 (s, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 514 (M^++1)

実施例186: N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

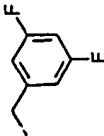

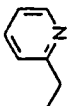







N-{2-クロロ-4-[(7-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア (55 mg), 炭酸カリウム (62 mg), 4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩 (22 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し 80℃ で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残さに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られた残さをエーテルで洗浄し、表題の化合物を 35 mg、収率 55% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): 3. 98 (s, 3H), 5. 41 (s, 2H), 6. 56 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7. 04-7. 10 (m, 1H), 7. 25-7. 37 (m, 2H), 7. 47 (s, 1H), 7. 49-7. 52 (m, 4H), 7. 55 (s, 1H), 8. 08-8. 15 (m, 1H), 8. 24 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8. 60-8. 63 (m, 1H), 8. 81-8. 83 (m, 1H), 9. 30-9. 31 (m, 1H)




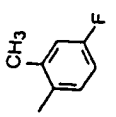
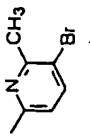
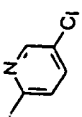

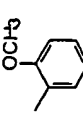

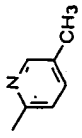
質量分析値 (ESI-MS, m/z): 563 (M^++1)

実施例に記載の化合物の構造は下記に示されるとおりである。

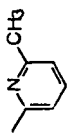
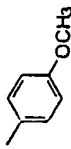
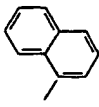
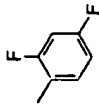
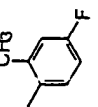
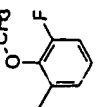
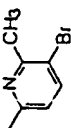
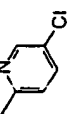

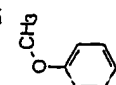
- 164 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
1	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
2	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
3	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
4	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
5	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
6	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
7	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
8	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
9	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
10	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	

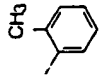
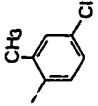

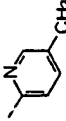
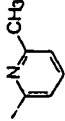
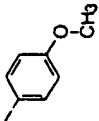
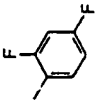

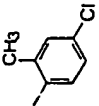
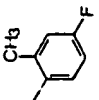
- 165 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
11	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
12	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
13	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
14	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
15	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
16	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
17	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
18	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
19	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
20	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	

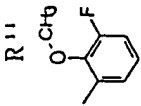
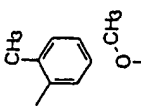
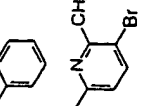
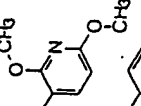
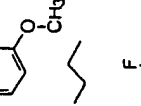
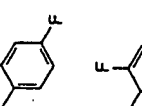
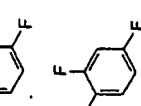


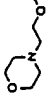
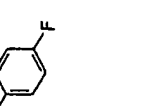
- 166 -

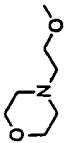
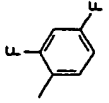

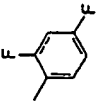

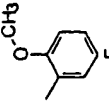
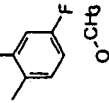
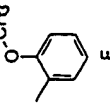
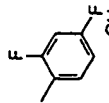
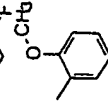
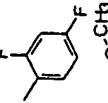
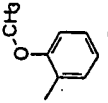

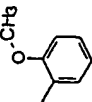
	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
21	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
22	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
23	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
24	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
25	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
26	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
27	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
28	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
29	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
30	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	

- 167 -

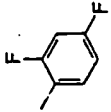








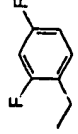
	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
31	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
32	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
33	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
34	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
35	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
36	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
37	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
38	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
39	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
40	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	

- 168 -

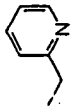
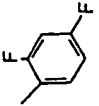
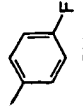







X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
41	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
42	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
43	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
44	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
45	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
46	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
47	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	NO ₂	H	H	H	H	
48	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	NO ₂	H	H	H	H	
49	CH	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	
50	CH	CH	H	CH ₃ O		H	F	H	H	H	H	

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
51	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
52	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
53	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
54	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
55	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
56	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
57	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	
58	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
59	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O(CH ₂) ₂ O	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
60	CH	H	CH ₃ O		H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	


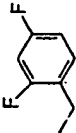

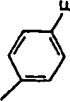

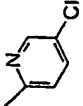



- 170 -

X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
61	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	Cl	H	H	H	H	
62	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	Cl	H	H	H	H	
63	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
64	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
65	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
66	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
67	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
68	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
69	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	
70	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	



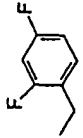
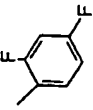
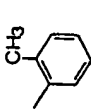
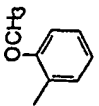


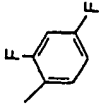
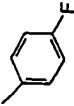
- 171 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
71	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
72	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
73	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
74	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
75	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	H	H	H	H	H	
76	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
77	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
78	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
79	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
80	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	

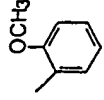


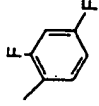
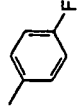
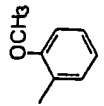




- 172 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
81	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
82	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
83	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
85	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
86	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
87	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	
88	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
89	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
90	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	





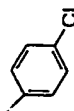





- 173 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
91	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
92	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
93	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
94	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
95	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
96	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	F	H	H	H	H	
97	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
98	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
99	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
100	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	

- 174 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
101	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	CH ₃	H	H	H	H	H	
102	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
103	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
104	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
105	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
106	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	CH ₃	H	H	H	H	
107	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
108	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	NO ₂	H	H	H	H	
109	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	CH ₂ OCH ₃	H	
110	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	CH ₃ C(=O)-	H	

- 175 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
111	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
112	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
113	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂	
114	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
115	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	
116	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
117	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
118	N	CH	H	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
119	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
120	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	







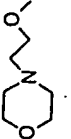







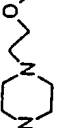



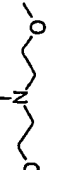

- 176 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
121	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
122	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
123	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
124	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
125	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
126	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	
127	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
128	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
129	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
130	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

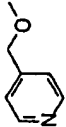
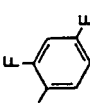

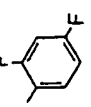
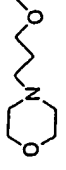
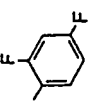

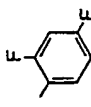
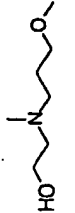
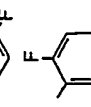
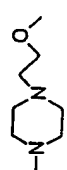
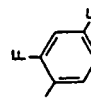
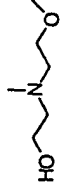
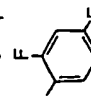
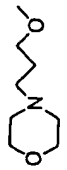
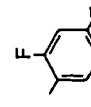
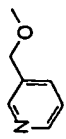
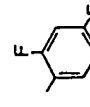

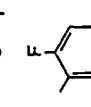
- 177 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
131	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	>
132	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃ CH ₂	>
133	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	>
134	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	>
135	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	>
136	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	>
137	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	>
138	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	>
139	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	>
140	N	CH	H		CH ₃ O	H	H	Cl	H	H	H	H	>

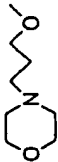

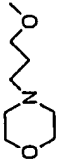



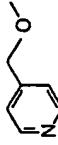



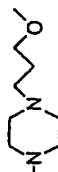


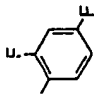



- 178 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
141	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
142	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
143	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
144	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
145	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
146	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
147	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
148	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
149	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
150	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

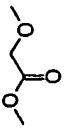
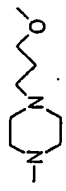
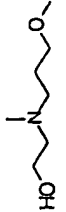
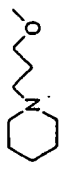


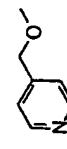
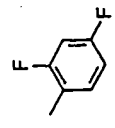
- 180 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
161	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
162	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
163	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
164	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
165	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
166	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
167	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
168	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
169	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
170	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

- 181 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
171	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
172	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
173	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
174	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃ O	H	H	H	H	
175	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
176	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
177	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	
178	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
179	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
180	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃

- 182 -

	X	Z	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹
181	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
182	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
183	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	CH ₃	CH ₃
184	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	CH ₃
185	N	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	
186	CH	CH	H	CH ₃ O		H	H	Cl	H	H	H	H	

薬理試験例 1 : VEGF 刺激による血管内皮細胞内の MAPK の活性化に対する
阻害能の測定

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（クロネティクス社より購入）は 5 % 炭酸ガスインキュベーター内において EGM-2 培地（クロネティクス社より購入）で 50 ~ 70 % コンフルエントとなるまで培養し、同培地で 96 ウェル平底プレートに各ウェル 1.5 × 10⁴ 個で播種した。37℃ で 1 晩培養した後、培地を 0.5 % ウシ胎仔血清を含む EBM-2 培地（クロネティクス社より購入）に交換し 24 時間培養した。ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して 37℃ で更に 1 時間培養した。ヒト組み換え型血管内皮増殖因子（以下、VEGF と略す）を最終濃度が 50 ng/ml となるように添加し、37℃ で 8 分間、細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水（pH 7.4）で洗浄した後、可溶化緩衝液（1 % Triton X100、2 mM オルトバナジル酸ナトリウム、1 mM エチレンジアミン 4 酢酸 2 ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水（pH 7.4））を 10 μl 添加した。4℃ で 1 時間振蕩して細胞を可溶化し、その溶液に 1 % ラウリル硫酸ナトリウムを含むトリス緩衝生理食塩水を等量添加しよく混合した。この溶液 2 μl を PVDF フィルターにドットプロットすることで吸着させ、このフィルターについて抗チロシンリン酸化 MAPK 抗体（第一化学薬品株式会社より購入）を用いたイムノブロッティングを行った。

リン酸化された MAPK 量をデンストメーターで定量し、被験物質非存在下での VEGF 添加によるリン酸化 MAPK 量を 100 %、被験物質および VEGF 非存在下でのリン酸化 MAPK 量を 0 % として、被験物質存在下でのリン酸化 MAPK 率を求めた。このリン酸化 MAPK 率により MAPK の活性化を 50 % 阻害するのに必要な被験物質の濃度（IC₅₀）を算出した。

結果は表 1 に示されるとおりであった。

表 1

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
1	1.8	45	2.0	85	0.7
4	2.1	46	4.3	86	0.6
5	2.9	47	4.0	87	58.0
7	5.2	48	0.5	89	45.0
8	11.0	49	4.3	90	42.0
9	5.1	50	0.5	92	46.0
10	7.8	52	4.4	93	14.0
11	15.0	53	5.9	94	1.8
13	2.2	54	0.5	95	2.7
14	0.7	55	2.8	96	<1
16	2.9	56	5.1	97	518.0
17	11.0	57	6.5	98	450.0
18	0.6	58	5.1	99	8.8
19	0.6	59	5.8	100	5.2
20	8.5	62	16.0	102	150.0
21	3.4	63	70.0	103	53.0
22	0.4	64	42.0	104	5.3
23	5.4	65	36.0	105	2.3
24	0.6	66	21.0	106	<1
25	3.9	67	345.0	107	10.2
26	5.3	68	45.0		
28	4.0	69	67.0		
29	4.4	70	6.8		
30	1.7	71	750.0		
31	2.5	72	3.9		
32	7.3	73	<2		
33	3.5	74	6.0		
34	4.2	75	1.2		
35	3.7	76	8.0		
36	3.3	77	71.0		
37	2.3	78	4.1		
40	12.0	79	30.0		
41	4.9	80	13.0		
42	5.9	82	3.8		
43	3.8	83	>1000		

- 185 -

薬理試験例 2 : E L I S A法を用いるKDRリン酸化阻害活性の測定

ヒトKDRをトランスフェクションしたN I H 3 T 3 細胞(Sawano A et al., Cell Growth & Differentiation, 7, 213-221(1996), "Flt-1 but not KDR/Flk-1 tyrosine kinase is a receptor for placenta growth factor, which is related to vascular endothelial growth factor")を5%炭酸ガスインキュベータ内において10%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地(G I B C O B R L 社より購入)で50~70%コンフルエントとなるまで培養した。収穫した細胞を同培地でコラーゲンタイプ1コート96ウェル平底プレートに 1.5×10^4 個/wellとなるように播種し37℃で1晩培養した。0.1%ウシ胎仔血清を含むDMEM培地に交換し、ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。ヒト組換え型血管内皮増殖因子(以下、VEGFと略す)を最終濃度が100 ng/mlとなるように添加し、37℃で2分間細胞を刺激した。培地を除去し細胞をリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)で洗浄後、可溶化緩衝液(20mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.2%TritonX-100、10%Glycerol、5mM オルトバナジル酸ナトリウム、5mMエチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)を50 μ l添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

ELISA用マイクロプレート(Maxisorp;NUNC社より購入)に5 μ g/mlの抗phospho-tyrosine抗体(PY20;Transduction Laboratories社より購入)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)を50 μ l加えて、4℃で1晩静置し固相化を行った。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μ l添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗KDR抗体(サンタクルーズ社より購入)を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギIg抗体(アマシャム社より購入)を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質(住友ベークライト社より購入)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めてマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物を添加せずVEGFを添加した場合の吸光度を10

- 186 -

0%のKDRリン酸化活性、薬物及びVEGFを添加していない場合の吸光度を0%のKDRリン酸化活性として各ウェルのKDRリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合におけるKDRのリン酸化に対する阻害率を求め、被験物質のKDRリン酸化50%阻害濃度（IC₅₀）を算出した。

結果は表2に示される通りであった。

表2

化合物	IC50(nM)	化合物	IC50(nM)	化合物	IC50(nM)
62	11.0	103	78.0	146	1.0
63	150.0	104	3.9	147	1.0
64	150.0	105	2.0	148	15.0
65	27.0	106	1.5	149	1.6
66	15.0	107	11.0	150	1.8
67	63.0	108	5.0	151	0.5
68	24.0	110	>1000	152	0.8
69	64.0	111	>1000	153	1.5
70	32.0	112	>1000	154	1.5
71	350.0	113	>1000	155	2.1
72	3.5	114	>1000	156	0.8
73	1.0	115	>1000	157	0.4
74	11.0	116	>1000	158	1.6
75	1.4	117	24.0	159	1.9
76	3.5	118	>1000	160	0.9
77	6.0	119	3.6	161	3.9
78	3.4	120	3.9	162	1.0
79	18.0	121	12.5	163	1.4
80	2.7	122	5.8	164	0.9
81	4.1	123	8.9	165	0.6
82	8.4	124	1.9	166	2.2
83	840.0	125	2.6	167	2.1
85	0.5	126	>1000	168	4.0
86	1.5	127	1.1	169	3.7
87	110.0	131	>1000	170	1.1
88	61.0	132	>1000	175	4.7
89	24.0	133	8.3	176	3.7
90	57.0	134	5.0	177	2.3
92	63.0	135	1.0	178	>1000
93	37.0	136	160.0	179	>1000
94	2.3	137	24.0	180	>1000
95	3.8	138	40.0	181	>1000
96	0.4	139	15.0	182	>1000
97	490.0	140	36.0	183	>1000
98	330.0	141	14.0	184	0.2
99	25.0	142	2.6	185	0.5
100	13.0	143	3.5	186	6.3
101	3.0	144	1.6		
102	105.0	145	0.8		

薬理試験例 3 : 核形態試験

A375ヒトメラノーマ細胞（財団法人癌研究会より入手） 2×10^4 個をカルチャースライド（Falcon製）上に播種し、 37°C で培養した。5時間後、被験物質を $10 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ となるように添加し、さらに48時間培養を続けた。細胞を固定後、リボヌクレアーゼ（ $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ ）を含む $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ ヨウ化プロピジウム溶液を加え核を染色した。染色された核を蛍光顕微鏡で観察し、核形態の異常の有無を解析した。被験物質の核形態変化は $1 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には（2+）、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められる場合には（+）とした。また、 $10 \mu\text{M}$ で形態変化した細胞が認められない場合には（-）とした。

結果は表3に示されるとおりであった。

表 3

化合物番号	形態変化	化合物番号	形態変化
13	(-)	37	(-)
14	(-)	38	(-)
15	(-)	39	(-)
16	(-)	40	(-)
17	(-)	41	(-)
18	(-)	42	(-)
20	(-)	43	(-)
21	(-)	44	(-)
22	(-)	45	(-)
24	(-)	46	(-)
25	(-)	47	(-)
26	(-)	48	(-)
28	(-)	49	(-)
29	(-)	52	(-)
30	(-)	53	(-)
31	(-)	55	(-)
32	(-)	58	(-)
33	(-)	59	(-)
34	(-)	60	(-)
35	(-)	61	(-)
36	(-)	62	(-)

薬理試験例 4 : ヒトグリオーマ細胞（GL07）に対する抗腫瘍効果

ヒトグリオーマ細胞GL07（実験動物中央研究所から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100mm^3 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、 $20 \text{mg}/\text{kg}$ となるように被験

- 188 -

化合物を、対照群には媒体を9日間毎日、1日1回経口投与あるいは腹腔内投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のx日目の腫瘍体積を C_x 、被験化合物投与群の腫瘍体積を T_x とし、腫瘍増殖抑制率(TGIR) = $(1 - T_x / C_x) \times 100$ を求めた。

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表4に示す。

表 4

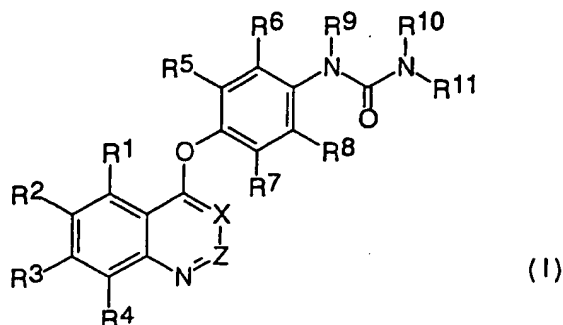
実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)	実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)	実施例 番号	投与部 位	TGIR (%)
4	経口	61	102	経口	24	147	経口	34
5	経口	59	103	経口	23	148	経口	54
9	腹腔内	59	104	経口	22	149	経口	47
13	腹腔内	52	105	経口	20	150	経口	22
14	腹腔内	81	107	経口	49	151	経口	44
16	腹腔内	77	109	経口	71	152	経口	44
17	腹腔内	85	110	経口	26	153	経口	53
18	経口	57	111	経口	78	154	経口	34
24	経口	63	112	経口	81	155	経口	29
25	腹腔内	68	113	経口	61	156	経口	24
28	腹腔内	84	114	経口	60	157	経口	44
29	経口	64	115	経口	74	158	経口	39
37	腹腔内	70	116	経口	83	159	経口	40
48	腹腔内	90	119	経口	40	160	経口	43
50	経口	59	120	経口	30	161	経口	39
51	経口	65	121	経口	22	162	経口	40
54	経口	59	122	経口	21	163	経口	52
62	経口	78	123	経口	31	164	経口	55
64	経口	37	124	経口	27	165	経口	44
66	経口	26	125	経口	30	166	経口	27
67	経口	30	126	経口	52	167	経口	28
68	経口	57	127	経口	25	168	経口	42
69	経口	26	128	経口	21	169	経口	55
71	経口	67	129	経口	25	170	経口	64
73	経口	34	130	経口	32	171	経口	13
74	経口	28	131	経口	31	172	経口	42
77	経口	26	132	経口	24	173	経口	21
78	経口	21	133	経口	20	174	経口	19
79	経口	28	134	経口	29	175	経口	17
80	経口	52	135	経口	62	176	経口	22
82	経口	27	136	経口	23	177	経口	35
83	経口	31	137	経口	20	178	経口	28
85	経口	26	138	経口	21	179	経口	33
89	経口	40	139	経口	27	180	経口	45
93	経口	29	140	経口	21	181	経口	21
94	経口	29	141	経口	28	182	経口	31
97	経口	48	142	経口	48	183	経口	22
98	経口	38	143	経口	53	184	経口	48
99	経口	33	144	経口	56	185	経口	59
100	経口	36	145	経口	57	186	経口	47
101	経口	44	146	経口	48			

TGIR (%) = 腫瘍増殖抑制率 (%)

- 190 -

請求の範囲

1. 式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

XおよびZは、それぞれ、CHまたはNを表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、このC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基およびC₂₋₆アルキニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、C₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基は水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）、基R¹²R¹³N-C(=O)-O-（R¹²およびR¹³は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このアルキル基は水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基により置換されていてもよい）を表す）、または基R¹⁴-(S)_m-（R¹⁴は、C₁₋₆アルキル基により置換されていてもよい飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、mは0または1を表す）により置換されていてもよく、

R⁴は、水素原子を表し、

R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸総てが水素原子を表すことは

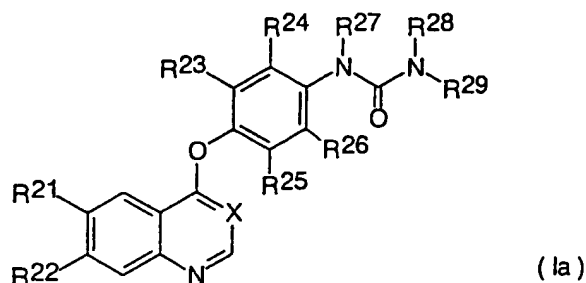
- 191 -

なく、

R'およびR''は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₄アルキル基、またはC₁₋₄アルキルカルボニル基を表し、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、C₁₋₄アルコキシ基、アミノ基（アミノ基はC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

R'''は、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）、またはR'''-(CH₂)_n-（nは0～4の整数を表し、R'''は飽和または不飽和の3～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよく、また、他の飽和または不飽和の3～7員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい）を表す）

2. R', R'およびR''が水素原子を表す、請求項1に記載の化合物。
3. R'が水素原子を表し、R'およびR''のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す、請求項1に記載の化合物。
4. XがNまたはCHを表し、ZがCHを表す、請求項1に記載の化合物。
5. 式(I a)の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

- 192 -

R'' および R''' は、同一または異なっているいてもよく、非置換 C_{1-6} アルコキシ基または基 $R''-(CH_2)_p-O-$ (R'' は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、 C_{1-6} アルキル基(この C_{1-6} アルキル基は水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されているいてもよい)により置換されているいてもよい)、基 $R''R'''-N-C(=O)-O-$ (R'' および R''' は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基(このアルキル基は水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されているいてもよい)を表す)、または基 $R''-(S)_m-$ (R'' は、 C_{1-6} アルキル基により置換されているいてもよい飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基を表し、 m は0または1を表す)を表し、 p は1~6の整数を表す)を表し、

R'' 、 R''' 、 R'' および R''' は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、但し、 R'' 、 R''' 、 R'' および R''' 総てが水素原子を表すことはなく、

R'' および R''' は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{1-6} アルキルカルボニル基を表し、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキルカルボニル基のアルキル部分は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基(アミノ基は C_{1-6} アルコキシ基により置換されているいてもよい C_{1-6} アルキル基により置換されているいてもよい)、または飽和または不飽和の3~7員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、

R'' は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基、 C_{1-6} アルキニル基(C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルケニル基および C_{1-6} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-6} アルコキシ基により置換されているいてもよい)または $R''-(CH_2)_q-$ (q は0~4の整数を表し、 R'' は飽和または不飽和の6員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されているいてもよく、また、他の飽和または不飽和の5または6員炭素環または複素環と縮合した二環性であってもよい)を表す)

- 193 -

6. R'' および R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表す、請求項 5 に記載の化合物。
7. R'' および R'' のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R'' - (CH_2)_p - O -$ を表す、請求項 5 に記載の化合物。
8. R'' 、 R'' 、 R'' および R'' の少なくとも 1 つがハロゲン原子を表す、請求項 5 に記載の化合物。
9. R'' 、 R'' 、 R'' および R'' の少なくとも 1 つが塩素原子またはフッ素原子を表す、請求項 5 に記載の化合物。
10. R'' 、 R'' 、 R'' および R'' の少なくとも 1 つが C_{1-4} アルキル基を表す、請求項 5 に記載の化合物。
11. R'' 、 R'' 、 R'' および R'' のうち 2 つがメチル基を表し、残りの 2 つが水素原子を表す、請求項 5 に記載の化合物。
12. R'' 、 R'' 、 R'' および R'' の少なくとも 1 つがニトロ基、アミノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-4} アルキルチオ基を表す、請求項 5 に記載の化合物。
13. R'' 、 R'' および R'' が水素原子を表し、 R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表す、請求項 5 に記載の化合物。
14. R'' および R'' の両方が水素原子を表す、請求項 5 に記載の化合物。
15. R'' および R'' のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表す、請求項 5 に記載の化合物。
16. X が CH または N を表し、
 R'' および R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、
 R'' 、 R'' および R'' が水素原子を表し、
 R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、
 R'' および R'' が水素原子を表し、
 R'' が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基 (C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基および C_{1-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい) または $-(CH_2)_q - R''$ (q

- 194 -

は0または1の整数を表し、R¹はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す、請求項5に記載の化合物。

17. XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷およびR⁸のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基(C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい)または-(CH₂)_q-R¹⁰(qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す、請求項5に記載の化合物。

18. XがCHまたはNを表し、

R¹およびR²が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷が水素原子を表し、

R⁸が水素原子以外の基を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基(C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₂₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい)または-(CH₂)_q-R¹⁰(qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す、請求項5に記載の化合物。

19. XがCHまたはNを表し、

- 195 -

R¹およびR²のいずれか一方が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、他方が基R³—(CH₂)_p—O—を表し、

R³、R⁴およびR⁵が水素原子を表し、

R⁶がハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R⁷およびR⁸が水素原子を表し、

R⁹が、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₃₋₄アルキニル基（C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基およびC₃₋₄アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよい）または—(CH₂)_q—R¹⁰（qは0または1の整数を表し、R¹⁰はハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基またはC₁₋₄アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す、請求項5に記載の化合物。

20. R¹が非置換C₁₋₄アルコキシ基を表し、R²が基R³—(CH₂)_p—O—を表す、請求項19に記載の化合物。

21. R¹が、水酸基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、水酸基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい）、または基R⁴—(S)_m—（R⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいはC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である）を表し、pが1～4の整数を表す、請求項19または20に記載の化合物。

22. pが1である、請求項19～21のいずれか一項に記載の化合物。

23. R¹が、基R⁴—(S)_m—（ここでR⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である）を表す、請求項19～21のいずれか一項に記載の化合物。

24. R¹が、基R⁴—(S)_m—（ここでR⁴は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である）を表し、pが1である、請求項19～21のいずれか一項に

記載の化合物。

25. R^1 が置換されていてもよいピリジルである請求項23または24に記載の化合物。

26. X がCHまたはNを表し、

R^1 および R^2 のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 R^3 — $(CH_2)_p-O-$ を表し、

R^3 、 R^4 および R^5 が水素原子を表し、

R^6 がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R^7 および R^8 のいずれかまたは両方が水素原子以外の基を表し、

R^9 が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基（ C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基および C_{2-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい）または $-(CH_2)_q-R^{10}$ （ q は0または1の整数を表し、 R^{10} はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す）を表す、請求項5に記載の化合物。

27. R^1 が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R^2 が基 R^3 — $(CH_2)_p-O-$ を表す、請求項26に記載の化合物。

28. R^1 が、水酸基、アミノ基（このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい）、または基 R^4 — $(S)_m-$ （ R^4 は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表し、 m は0である）を表し、 p が1～4の整数を表す、請求項26または27に記載の化合物。

29. p が1である、請求項26～28のいずれか一項に記載の化合物。

30. R^1 が、基 R^4 — $(S)_m-$ （ここで R^4 は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表

- 197 -

し、 m は0である)を表す、請求項26～28のいずれか一項に記載の化合物。

31. R'' が、基 $R''-(S)m-$ (ここで R'' は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、 m は0である)を表し、 p が1である、請求項26～28のいずれか一項に記載の化合物。

32. R'' が置換されていてもよいピリジルである請求項30または31に記載の化合物。

33. X がCHまたはNを表し、

R'' および R''' のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R'' 、 R'' および R''' が水素原子を表し、

R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R''' が水素原子を表し、

R''' が水素原子以外の基を表し、

R''' が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基(C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基および C_{1-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)または $-(CH_2)_q-R'''$ (q は0または1の整数を表し、 R''' はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す、請求項5に記載の化合物。

34. R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R''' が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表す、請求項33に記載の化合物。

35. R'' が、水酸基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい)、または基 $R''-(S)m-$ (R'' は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいは C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい窒素原子および酸素原子から選択される1～2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表

- 198 -

し、 m は0である)を表し、 p が1～4の整数を表す、請求項33または34に記載の化合物。

36. p が1である、請求項33～35のいずれか一項に記載の化合物。

37. R'' が、基 $R''-(S)m-$ (ここで R'' は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、 m は0である)を表す、請求項33～35のいずれか一項に記載の化合物。

38. R'' が、基 $R''-(S)m-$ (ここで R'' は、 C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、 m は0である)を表し、 p が1である、請求項33～35のいずれか一項に記載の化合物。

39. R'' が置換されていてもよいピリジルである請求項37または38に記載の化合物。

40. X がCHまたはNを表し、

R'' および R'' のいずれか一方が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、他方が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表し、

R'' および R'' が水素原子を表し、

R'' および R'' がハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、またはニトロ基を表し、

R'' および R'' が水素原子を表し、

R'' が、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルキニル基(C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルケニル基および C_{1-4} アルキニル基は、それぞれ、ハロゲン原子または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよい)または $-(CH_2)_q-R''$ (q は0または1の整数を表し、 R'' はハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基または C_{1-4} アルコキシ基により置換されていてもよいフェニル基、ピリジル基、またはナフチル基を表す)を表す、請求項5に記載の化合物。

41. R'' が非置換 C_{1-4} アルコキシ基を表し、 R'' が基 $R''-(CH_2)_p-O-$ を表す、請求項40に記載の化合物。

42. R'' が、水酸基、アミノ基(このアミノ基の1または2の水素原子は、それぞれ、水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基により置換されて

- 199 -

いてもよい)、または基R''-(S)m-(R''は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1~4個の窒素原子を含む飽和または不飽和の5員複素環式基、あるいはC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい窒素原子および酸素原子から選択される1~2個の異種原子を含む飽和または不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である)を表し、pが1~4の整数を表す、請求項40または41に記載の化合物。

43. pが1である、請求項40~42のいずれか一項に記載の化合物。

44. R''が、基R''-(S)m-(ここでR''は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である)を表す、請求項40~42のいずれか一項に記載の化合物。

45. R''が、基R''-(S)m-(ここでR''は、C₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい1または2個の窒素原子を含む不飽和の6員複素環式基を表し、mは0である)を表し、pが1である、請求項40~42のいずれか一項に記載の化合物。

46. R''が置換されていてもよいピリジルである請求項44または45に記載の化合物。

47. 下記からなる群から選択される化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物:

(13) N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

(51) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(62) N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-プロピルウレア、

(76) N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-エチルウレア、

(117) N-{2-クロロ-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル}-N'-メチルウレア、

- 200 -

- (119) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (135) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (142) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (143) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (144) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (145) N-[2-クロロ-4-((6-メトキシ-7-[2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、
- (146) N-[2-クロロ-4-(7-([2-(1H-1-イミダゾリル)エトキシ]-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、
- (148) N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([2-(4-メチルピペラジノ)エトキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、
- (149) N-(2-クロロ-4-([7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (151) N-(2-クロロ-4-([6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-プロピルウレア、
- (152) N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、
- (153) N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-([3-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロポキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

- 201 -

(157) N-[2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア、

(159) N-[2-クロロ-4-[(6-メトキシ-7-[[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンチル]オキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル]-N'-プロピルウレア、

(160) N-[2-クロロ-4-(7-{[4-(1H-1-イミダゾリル)プロトキシ]-6-メトキシ-4-キノリル}オキシ)フェニル]-N'-プロピルウレア、

(162) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(163) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キナゾリニル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(164) N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[[3-(4-メチルピペラジノ)プロポキシ]-4-キナゾリニル]オキシ)フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(165) N-[2-クロロ-4-[(7-{3-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]プロポキシ}-6-メトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(168) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-モルホリノプロポキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(169) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-ピリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、

(170) N-[2-クロロ-4-(6-メトキシ-7-[[2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N

- 202 -

' - (2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア、

(184) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ] フェニル) -N'-メチルウレア

(185) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(3-ピペリジノプロポキシ)-4-キナゾリニル] オキシ] フェニル) -N'-エチルウレア、および

(186) N-(2-クロロ-4-[[6-メトキシ-7-(4-ピリジルメトキシ)-4-キノリル] オキシ] フェニル) -N'-(2, 4-ジフルオロフェニル) ウレア。

48. 請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を有効成分として含む、医薬組成物。

49. 腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される、請求項48に記載の医薬組成物。

50. 請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療に使用される薬剤の製造のための使用。

51. 請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の有効量を、薬学上許容される担体と共には乳類に投与することを含んでなる、腫瘍、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、およびカポジ肉腫からなる群から選択される疾患の治療法。

52. 請求項1～47のいずれか一項に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物を、標的となる血管の血管内皮細胞と接触させることを含んでなる、標的となる血管の血管新生を阻害する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00255

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07D215/22, 239/96, 401/12, 403/12, A61P35/00, A61K31/47, 31/4725, 31/496, 31/517, 31/5355 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07D215/22, 239/96, 401/12, 403/12, A61P35/00, A61K31/47, 31/4725, 31/496, 31/517, 31/5355 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN) REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/9264, A1 (THE WELL COME FOUNDATION LTD.), 28 March, 1996 (28.03.96) & EP, 782570, A & JP, 10-505600, A	1-50
A	WO, 97/17329, A1 (Kirin Brewery Company, Limited.), 15 May, 1997 (15.05.97) & EP, 860433, A	1-50
PX	JP, 11-158149, A (Kirin Brewery Company, Limited.), 15 June, 1999 (15.06.99) (Family: none)	1-50
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 April, 2000 (24.04.00)		Date of mailing of the international search report 02 May, 2000 (02.05.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00255

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 51,52
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 51 and 52 relates to a method for treatment of the human body by therapy or operation stipulated in PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D215/22, 239/96, 401/12, 403/12, A61P35/00,
A61K31/47, 31/4725, 31/496, 31/517, 31/5355

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07D215/22, 239/96, 401/12, 403/12, A61P35/00,
A61K31/47, 31/4725, 31/496, 31/517, 31/5355

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 96/9264, A1 (THE WELL COME FOUNDATION LTD.), 28. 3月. 1996 (28. 03. 96) & EP, 782570, A & JP, 10-505600, A	1-50
A	WO, 97/17329, A1 (麒麟麦酒株式会社), 15. 5 月. 1997 (15. 05. 97) & EP, 860433, A	1-50
PX	JP, 11-158149, A (麒麟麦酒株式会社), 15. 6 月. 1999 (15. 06. 99) (ファミリーなし)	1-50

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 04. 00

国際調査報告の発送日

02.05.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星 野 紹 英 印

4P

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 51, 52 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定される「手術又は治療による人体の処置方法」に該当する。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLATED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER :** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning these documents *will not* correct the image
problems checked, please do not report these problems to the
IFW Image Problem Mailbox.**